Aus der Strahlenklinik und -institut der Freien Universität
Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr.med. Heinz Oeser

Diagnostik und Therapie des Schilddrüsen-Malignoms unter besonderer Berücksichtigung der Anwendung des radioaktiven Jods

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gabriele Meyer-Hamme, geb. Polzin
aus Villingen/Schwarzwald

1970

Aus der Strahlenklinik und -institut der Freien Universität
Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr.med. Heinz Oeser

Diagnostik und Therapie des Schilddrüsen - Malignoms unter besonderer Berücksichtigung der Anwendung des radioaktiven Jods

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gabriele Meyer-Hamme, geb. Polzin
aus Villingen/Schwarzwald

Dekan: Professor Dr.med. Herbert Lax

Referent: Professor Dr.med. Helmut Ernst

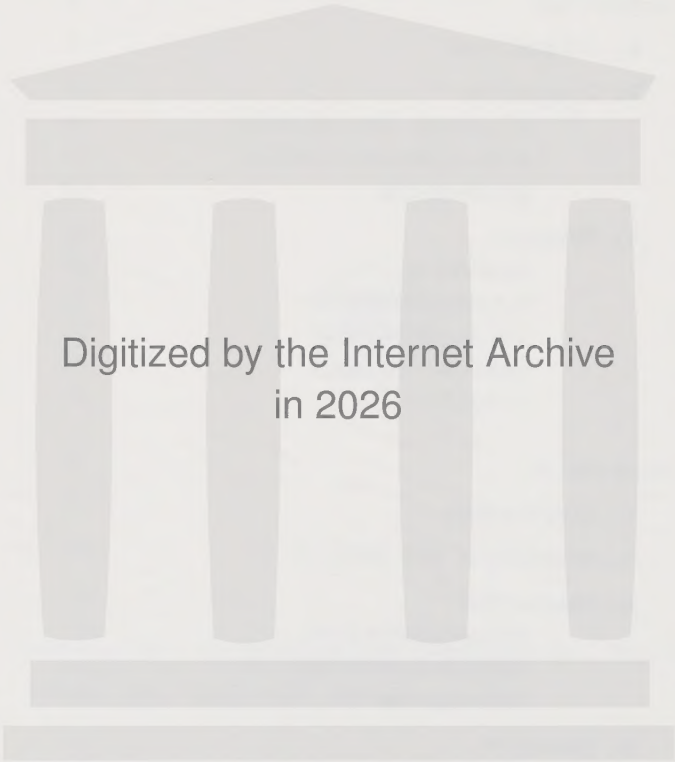
Korreferent: Professor Dr.med. Karl zum Winkel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18. 6. 1970

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methode	5
III.	Ergebnisse	9
	A. Allgemeines	9
	B. Diagnostik	9
	Klinische Untersuchung	9
	Radiojodfunktionstest	12
	Scintigramm	12
	C. Therapie	13
	Operation	13
	Hormonmedikation	15
	Strahlentherapie	15
	Radiojodtherapie	16
	Letalität	24
IV.	Diskussion	27
	A. Symptomatik	27
	B. Histologie und Verlauf	29
	C. Diagnostik	41
	Palpationsbefund	41
	Radiojodfunktionstest	42
	Scintigramm	43
	D. Therapie	44
	Operation	44
	Strahlentherapie	45
	Radiojodtherapie	46
	Hormonmedikation	57
	Spätergebnisse	59
V.	Zusammenfassung	62
VI.	Literaturverzeichnis	64


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546510_0032

I. Einleitung

Die Einführung des radioaktiven Jods in die Therapie des Schilddrüsen-Carcinoms (SEIDLIN und MARINELLI 1945) hat dieser Krebsart verstärktes Interesse eingetragen. Zwei Besonderheiten stehen der Erforschung im Wege: das relativ seltene Vorkommen dieses Malignoms und der natürlicherweise langdauernde Verlauf der differenzierten Formen. Diese zeichnen sich durch strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit normalem Schilddrüsengewebe aus.

Angaben über die Häufigkeit des Schilddrüsen-Carcinoms wechseln je nach dem Ausgangsmaterial. Statistische Berechnungen, die sich auf die Zahl der Strumaträger beziehen, ergeben eine Carcinomrate von 0,2 - 1% (KUHN [1965] 0,2 - 0,4%, SOKAL [1959] etwa 1%). Aus dem allgemeinen Sektionsgut wird für Nicht-endemiegebiete der Struma eine Schilddrüsen-Malignomrate von 0,09% (STAEMMLER 1914) bzw. 0,08% (Übersicht bei KIND 1966) errechnet, während sie in Kropfgebieten, wo die Carcinomrate bis zu 10 Mal höher angegeben wird (BORST 1966, KEIDERLING et al. 1964, MORTENSEN et al. 1955, PEMBERTON 1939), bei 1% liegt (KIND 1966, WAHNER et al. 1966). Werden jedoch Serienschnittuntersuchungen der Schilddrüsen bei Autopsie durchgeführt, so steigt die Häufigkeit auf 2,1% aller untersuchten Schilddrüsen bzw. auf 4,2% der knotig veränderten (MORTENSEN et al. 1955).

Diese Häufigkeitsangaben nähern sich den aus dem Operationsgut gewonnenen, die -auf alle Knotenstrumen bezogen- zwischen 2 und 13% liegen (FREYSCHMIDT et al. [1967] 6,4%, DISCHE [1964] 7,4%, FOWLER et al. [1961] 4,1%, SURRIDGE und KRO-

GER [1961] 7,8%, GLASS et al. [1960] 10,3%, MILLER et al. [1956] 7,8%, später 13,1%, BEAHRS und JUDD [1951] 4,8%, PEMBERTON [1939] 2%, später 4,9%). Carcinomraten von über 20% weisen auf hohe Selektion mit Hilfe des Palpationsbefundes und der Scintigraphie hin (BÖRNER et al. [1965] 31%, FOWLER et al. [1961] 24%, SLOAN [1954] 20-30%, CATTELL und CALCOCK [1953] 33,3%). Vor allem in früheren Arbeiten wird auf die größere Carcinomrate bei uninodulären Strumen hingewiesen (THIEMANN 1966, FOWLER et al. 1961, SOKAL 1959, SLOAN 1954, CATTELL und CALCOCK 1953, MAJARAKIS et al. 1953). Die Unterteilung in solitäre und multiple Knoten wurde später aber wegen der Problematik der präoperativen Unterscheidung von den meisten Autoren aufgegeben(BÖRNER et al. 1965, SHIMAOKA und SOKAL 1964, GLASS et al. 1960, SOKAL 1959, FRAZELL und FOOTE 1958, MORTENSEN et al. 1955).

Die strukturelle Besonderheit äußert sich in der Tatsache, daß manche follikulären Schilddrüsen-Carcinome morphologisch nur schwer von gutartigen Schilddrüsen-Adenomen unterschieden werden können. Dies brachte COHNHEIM 1876 dazu, von "einfachem Gallertkropf mit Metastasen" zu sprechen und damit den irreführenden Begriff der "benignen metastasierenden Struma" einzuführen. Auch bei minutiöser mikroskopischer Suche (WOOLNER et al. 1961) ist bei einem Teil dieser klinisch eindeutig malignen Schilddrüsen-Neoplasmen keine Kapselinvasion zu finden. Das von GRAHAM 1924 geforderte Kriterium der Malignität jedoch, die Blutgefäßinvasion, wiesen HAZARD und KENYON (1954) in allen ihren Fällen nach.

Die cervikalen Lymphknotenmetastasen vieler papillärer Schilddrüsen-Carcinome -vor allem bei Kindern- können mi-

kroskopisch benignes Schilddrüsengewebe vortäuschen, so daß sie noch 1942 von FRANTZ et al. als "lateral aberrant thyroid" beschrieben wurden und erst 1947 von BLACK in ihrem bösartigen Charakter erkannt wurden.

Die funktionelle Ähnlichkeit der differenzierten Formen zu normalem Schilddrüsengewebe äußert sich in ihrer Fähigkeit zur Jodspeicherung, die allerdings geringer ist als in gesundem Schilddrüsengewebe. Auch Hormonsynthese kann unter bestimmten Bedingungen im Carcinomgewebe erfolgen mit ausschließlich quantitativen Unterschieden zur normalen Zusammensetzung (LISSITZKY 1969, POCHIN und THOMPSON 1969, VALENTA et al. 1969, VANOTTI et al. 1965, HORST und HEUWIESER 1957).

Die Affinität der Schilddrüse und eines Teiles ihrer differenzierten Tumoren zu einem einzelnen Element, dem Jod und damit auch dem radioaktiven Jod, räumt ihnen eine Sonderstellung zu anderen Geweben ein. Denn während die Wirkung der konventionellen Bestrahlung von der selektiven Strahlensensibilität des Malignomgewebes im Vergleich zu normalem Gewebe abhängt, gründet sich der Erfolg der Radiojodtherapie auf die Fähigkeit der selektiven Konzentration von radioaktivem Jod im Gewebe der Schilddrüse und ihrer hochdifferenzierten Carcinome, wobei das J^{131} in einer Menge konzentrierbar ist, unter deren Wirkung das Gewebe teilweise oder ganz zerstört werden kann.

Eine funktionelle Sonderstellung nehmen die endokrin abhängigen Schliddrüsen-Tumoren ein, die in ihrer Wachstumsrate und ihrer Metastasierungstendenz die Abhängigkeit vom Thyreoidea stimulierenden Hormon (TSH) bewahrt haben. Untersuchungen am Schilddrüsen-Carcinom des Menschen (THOMAS

1968, CRILE 1957 a , BALME 1954) sowie tierexperimentell erzeugte Schilddrüsen-Tumoren (NADLER 1969, AL-SAADI und BEIERWALTES 1966, GOLDBERG und CHAIKOFF 1952, MORRIS et al. 1951, MONEY und RAWSON 1950, HALL und BIELSCHOWSKY 1949) weisen darauf hin, daß in euthyreotem Milieu (durch exogene Hormonzufuhr) dieser Zustand der Abhängigkeit anhalten kann. Unter Wirkung von TSH, das exogen zugeführt sein kann oder endogen angestiegen nach Hemmung der Hormonsynthese (Thyreostatica) oder nach Zerstörung des funktionstüchtigen Gewebes (Strahlentherapie), besteht die Gefahr der Wachstumsbeschleunigung des Primärtumors und der abhängigen Metastasen sowie der Entdifferenzierung.

Diese "Malignisierung" erfolgt schrittweise, erst funktionell als Stadium der Autonomie mit Verlust der TSH-Abhängigkeit, dann auch strukturell, am zunehmend anaplastischen Bild in der Histologie erkennbar. Daß diese strukturelle Entdifferenzierung zumindest im Tierexperiment reversibel sein kann, zeigen die Versuche von DOBYNS und LENNON (1952). Die Veränderungen im Chromosomenbild während der funktionellen und strukturellen Entdifferenzierung untersuchten AL-SAADI und BEIERWALTES (1966) bei der Fischer-Ratte.

Das Anliegen dieser Arbeit ist es, mit der Auswertung eines Krankengutes von 71 Patienten der Strahlenabteilung der Freien Universität Berlin einen Beitrag zur Übersicht über Diagnostik, Therapie und Verlauf von Schilddrüsen-Malignomen zu liefern, unter besonderer Berücksichtigung der Radiojodbehandlung und ihrer Ergebnisse bei Patienten mit jodspeichernden Metastasen.

Material und Methode

Es handelt sich um 71 Patienten mit Struma maligna, die zwischen 1963 und Oktober 1968 unter Kontrolle und z.T. in Behandlung in der Strahlenabteilung des Städtischen Krankenhauses Westend der Freien Universität Berlin standen. Die Diagnosesicherung erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten (57) durch Operation[+] und histologische Untersuchung[++], ferner durch Punktion der Schilddrüse (4) oder Probeexcision aus Metastasen (6) mit zusätzlichem Nachweis der Jodspeicherfähigkeit der Filiae. Bei 3 Patienten mit Schilddrüsen-Sarkom konnte nur eine Probeexcision aus der Schilddrüse vorgenommen werden, deren Ergebnis bei der Sektion bestätigt wurde; ein weiterer, vorher ungeklärter Fall wurde erst bei der Autopsie als Schliddrüsen-Carcinom erkannt.

Die histologische Einordnung wurde der von der American Goiter Association 1961 vorgeschlagenen Nomenklatur angeglichen (Tab. 1). Es handelt sich um:

Gruppe I. 26 differenzierte Schilddrüsen-Carcinome
- a) 10 papilläre
- b) 5 gemischt papillär-follikuläre
- c) 11 follikuläre

Gruppe II. 20 Mischformen: papilläre oder follikuläre Carcinome mit tubulären, trabekulären, soliden oder gar undifferenzierten Anteilen

Gruppe III. 14 undifferenzierte, anaplastische, Carcinome

Gruppe IV. 9 Sarkome

[+] Chirurgische Klinik, Direktor Prof. Dr. H.Franke und
[++] Pathologisches Institut, Direktor Prof. Dr. W.Maßhoff
im Städt. Krankenhaus Westend der Freien Universität Berlin

Tab. 1 Histologie und Geschlechtsverteilung

Histologie	Häufigkeit (%)	Häufigkeit (absolut)	♀	♂
I. Differenziert. Carcinome	36,7	26	22	4
a) papilläre	14,1	10	9	1
b) papillär-follikuläre	7,1	5	4	1
c) follikuläre	15,5	11	9	2
II. Gemischte Formen pap.-foll.-solid	28,2	20	18	2
III. Anaplastische Carcinome	19,7	14	13	1
IV. Sarkome	12,6	9	8	1
V. Metaplast. Ca	1,4	1	1	-
VI. Undiff. mit Amyloid	1,4	1	-	1
Gesamt	100,0	71	62	9

Gruppe V. 1 metaplastisches Carcinom, als teils plattenepithelial, teils papillär beschrieben

Gruppe VI. 1 kleinzelliges undifferenziertes Carcinom mit starker Amyloidablagerung (HAZARD's "medullary carcinoma" entsprechend)

Die Geschlechtsverteilung ergibt mit 62 Frauen und 9 Männern ein Verhältnis von fast 7:1 (Tab. 1).

Das Manifestationsalter des Neoplasmas wird in Tab. 2 wiedergegeben. Es handelt sich um den Zeitpunkt des letzten Wachstumsschubes in Schilddrüse oder Lymphknoten vor Aufnahme in die Klinik bei 68 Patienten. Diese Neubildungen erwiesen sich im Krankheitsverlauf als Struma maligna oder deren Lymphknotenmetastasen. Das Alter der Patienten lag zwischen 9 und 84 Jahren, im Durchschnitt 55 Jahre (♀ 59J, ♂ 49J). 4 Patienten waren jünger als 20 Jahre, 10 zwischen 20 und 40 Jahren. 2/3 waren älter als 50 Jahre. Die größte Häufigkeit lag für die männlichen Patienten im 5. Dezennium (4 von 9), für die weiblichen im 6. und 7. Lebensjahrzehnt (28 von 62). Die undifferenzierten Carcinome und die Sarkome traten charakteristischerweise erst in höherem Alter auf.

3 Patienten konnten nicht in die tabellarische Übersicht eingeordnet werden. Sie kamen mit jodspeichernden Metastasen zur Aufnahme im Alter von 32, 60 und 66 Jahren. Bei der ersten Patientin war 3 Jahre zuvor wegen eines Knotens auswärts eine Schilddrüsen-Resektion durchgeführt worden -ohne histologische Untersuchung; z.Z. des jetzigen Klinikaufenthaltes war der Schilddrüsenrest palpatorisch und scintigraphisch unauffällig. Die zweite Patientin wies eine diffus

Tab. 4 Alter (in J.) bei Beginn des letzten Wachstumsschubes in Schilddrüse oder Lymphknoten

Histologie	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	Patienten Zahl	Nicht einzuordnen	Durchschnittsalter (J)
I Dif.	1	2	1	4	4	5	4	2	1	24	2	47
a) pap.	1	2			2	1	3	1		10		45
b) pap.-fol.				2		2		1		5		50
c) foll.			1	2	2	2	1		1	9	2	48
II Mischf		1	2	2	2	6	4	2		19	1	50
III Anapl.			1		2		4	5	2	14		65
IV Sarkome						1	3	5		9		70
V. Metapl.								1		1		72
VI. undif. m. Amyl.					1					1		48
Patienten-zahl	1	3	4	6	9	12	15	15	3	68	3	55
♀		3	4	5	8	8	14	14	3	59	3	56
♂	1			1	1	4	1	1		9		49

vergrößerte Schilddrüse auf, konnte aber keine Angabe zur Wachstumszeit machen. Im dritten Fall war 51 Jahre früher ein Schilddrüsen-Knoten entstanden, der sich später nicht mehr verändert hatte.

Für alle Patienten liegt ein Palpationsbefund der Schilddrüse vor (Tab.7,S.11 b und Tab.8, S.11 c), und in 51 Fällen wurde ein Radiojodfunktionstest durchgeführt (Tab. 9, S.12 a). Von 53 Patienten wurde präoperativ ein Schilddrüsen-Scintigramm angefertigt (Tab. 10, S.12 b).
Bei 60 Patienten wurden operative Eingriffe in der Chirurgischen Klinik der Freien Universität oder in auswärtigen Krankenhäusern (Tab. 11, S.13 a) vorgenommen. In 20 Fällen wurden Rezidive beobachtet (Tab.13, S.14 a). Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine Hormonsubstitution mit Thybon (WZ für Trijodthyronin).

Eine Strahlentherapie in Form von Röntgenstrahlen oder Telecobalt wurde bei 47 Patienten angewandt (Tab.14, S.15 a). 23 Patienten bekamen Dosen von 25 - 100 mC Radiojod (J^{131}) zur postoperativen Ausschaltung des Schilddrüsenrestes. Bei 16 weiteren Patienten wurde J^{131} zur Therapie von jodspeichernden Metastasen in einer bis acht Einzeldosen von 30 - 100 mC angewandt, mit Intervallen von 3 Tagen bis 38 Monaten, am häufigsten 3 Monaten. Die höchste Gesamtdosis betrug 675 mC, in 8 Einzeldosen innerhalb von 2 1/4 Jahren appliziert (Tab.15,S.16a).

Metastasen wurden insgesamt bei 37 Patienten beobachtet (Tab. 16, S.21 a), die bei 16 Patienten zur Jodspeicherung fähig waren. Dazu kommen 5 Fälle mit nicht gesicherten Metastasen, 3 davon anhand geringer J^{131}-Speicherung entdeckt.

Während der Beobachtungszeit bis Oktober 1968 starben 25 der 71 Patienten (Tab. 18,S.24a). Das mittlere Sterbealter war 69 Jahre (43 bis 86 Jahre) nach durchschnittlicher Überlebenszeit seit dem letzten Wachstumsschub von 3 1/4 Jahren (1 Monat bis 21 Jahre) bzw. seit Diagnosestellung 1 1/2 Jahre (5 Tage bis 8 Jahre) (Tab. 19,S.25a und Tab. 20, S.25b). Die 5-Jahres-Uberlebensrate betrug für alle histologischen Gruppen zusammen 60% vom Zeitpunkt des letzten Wachstumsschubes an gerechnet, bzw. 42%, wenn von der Zeit der Diagnosestellung ausgegangen wurde.

III. Ergebnisse

A. Allgmeines

71 Patienten mit gesicherten Schilddrüsen-Malignomen stellen bei dieser relativ seltenen Erkrankung ein repräsentatives Krankengut dar. Da sich aber die einzelnen histologischen Gruppen sehr verschieden verhalten und Diagnostik, Therapie und Verlauf auch von Carcinomstadien, Metastasenlokalisation, Jodspeicherfähigkeit und anderen Gegebenheiten abhängen, mußte in Untergruppen unterteilt werden. Diese weisen z.T. eine sehr kleine Fallzahl auf, so daß nicht immer für alle Untergruppen auswertbare Ergebnisse erzielt werden konnten.

B. Diagnostik

Schilddrüsen-Malignome verursachen im Frühstadium nur uncharakteristische Symptome. Erst die Späterscheinungen geben Hinweise auf einen malignen Prozeß. Bei der Anamneseerhebung zur Zeit der Erstuntersuchung in der Klinik wurden folgende allgemeine Veränderungen im Schilddrüsen-Bereich angegeben: in 18 Fällen Wachstum eines und in 3 von mehreren Knoten, in 12 Fällen Schilddrüsen-Vergrößerung und in 27 Zunahme des Halsumfanges.

Bei 3 Patienten fanden sich Lymphknotenvergrößerungen ohne tastbare Schilddrüsen-Veränderung. Bei 8 Patientinnen waren Fernmetastasen erstes Symptom eines Schilddrüsen-Carcinoms, in einem dieser Fälle ein Lungenherd, bei den übrigen Knochenmetastasen. Bei allen 8 bestand bei Aufnahme oder früher eine Schilddrüsen-Anomalie.

Zeichen stärkerer Größenzunahme der Schilddrüse waren Atem-

beschwerden (n=16) bis zu stridoröser Atmung (n=2) zusammen mit Schluckbeschwerden (n=10) und Druckgefühl (n=6). Schmerzen im Schilddrüsen-Bereich wurden von 7 Patienten geklagt. Als Hinweis auf fortgeschrittenes und invasives Carcinomwachstum mußten Heiserkeit (n=12), Husten (n=1) und blutiger Auswurf (n=1) angesehen werden. Gewichtsabnahme als unspezifisches Malignomzeichen wurde in 12 Fällen bemerkt. Bei 27 Patienten hatte sich ein im übrigen symptomloses Knotenwachstum ereignet.(Tab. 3).

Das Intervall vom Beginn des letzten Wachstumsschubes bis zur Aufnahme in die Klinik läßt Rückschlüsse auf die W a c h s t u m s g e s c h w i n d i g k e i t der Neoplasmen zu (Tab. 4). Fast 50% der Patienten mit differenzierten Carcinomen kamen erst nach mehr als einem Jahr zur Untersuchung, während bei keinem der Patienten mit den schnell sich entwickelnden Sarkomen der Schilddrüse mehr als 1/2 Jahr bis zur Vorstellung in der Schilddrüsen-Kontrollstelle verging.

Bei fast der Hälfte der Patienten bestand schon vor dem jüngsten Wachstumsschub eine Struma, als p r ä e x i s t e n t e S t r u m a bezeichnet. In etwa 15% war sie während der Kindheit und Pubertät aufgetreten, bei den übrigen Patienten erst im Verlauf des späteren Lebens (Tab. 5). Männer waren charakteristischerweise sehr viel seltener betroffen als Frauen. Bei den Patienten ohne frühere Schilddrüsen-Veränderung lag das Verhältnis von ♀:♂ bei 3,5:1, bei der Gruppe mit präexistenter Struma bei 34:1. Diese Strumen hatten meist länger als ein Jahr bestanden, bei 6 Patienten sogar länger als 40 Jahre (dazu gehören die

Tab. 3 Symptome bei Aufnahme in die Klinik

	Stridor u. Atembeschw.	Schluck-beschwerden	Druck-gefühl	Schmerzen	Heiserkeit	Husten	Blutiger Auswurf	Gewichts-abnahme	Nur Knoten-wachstum
I. Dif.	5	2	2	3	1			2	9
a) pap.	3	1	1	2					4
b) pap.-foll.			1	1	1				1
c) foll.	2	1						2	4
II. Mischf.	3	2	1		3	1		4	12
III. Anapl.	2	2	1		4		1	3	6
IV. Sarkom	6	4	2	2	3			2	
V. Metapl.				1	1			1	
VI. und if. mit Amyl.				1					
	16	10	6	7	12	1	1	12	27

Tab. 4 Intervall vom letzten Wachstumsschub in Schilddrüse oder Lymphknoten bis zur Aufnahme in die Klinik

	≤ 1 Wo	>1 Wo - 1 Mo	>1 Mo - 6 Mo	>½ J - 1 J	> 1 J	Patienten-zahl	Nicht einzuordnen
I. Diff.	1	1	9	2	11	24	2
a) pap.		1	5		4	10	
b) pap.-foll.			2	1	2	5	
c) foll.	1		2	1	5	9	2
II. Mischf.	1	2	8	2	6	19	1
III. Anapl.		1	5	5	3	14	
IV. Sarkome	1	2	6			9	
V. Metapl.					1	1	
VI. undiff. u. Amyl.		1				1	
Patienten-zahl	3	7	28	9	21	68	3
♀	3	5	24	8	19	59	3
♂		2	4	1	2	9	

Tab. 5 Alter bei Beginn der Strumaanamnese (praeexistente Struma)

Histologie	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	Struma-patienten	⌀ Struma-anamnese
I. Diff.	4		1	2	2		3	12	14
a) pap.	3			2			1	6	4
b) pap.-foll.					1		1	2	3
c) foll.	1		1		1		1	4	7
II. Misdiff.	1	3	4	1	1	2		12	8
III. Anapl.	1	1	1		1	2	1	7	7
IV. Sarkome		3						3	6
V. Metapl.						1		1	-
VI. lymphoid. u. Amyl.								-	1
Patientenzahl	6	7	6	3	4	5	4	35	36
♀	6	7	6	3	3	5	4	34	28
♂					1			1	8

—10c—

3 Sarkompatientinnen, deren erste Schilddrüsen-Veränderung im 2. und 3. Dezennium aufgetreten war und bei denen sich mit 66, 67 bzw. 76 Jahren ein Malignom manifestiert hatte (Tab. 6).

Bei der jetzigen oder bei vorausgegangenen m a n u e l - l e n Untersuchungen (Tab. 7) ließen sich in der Schilddrüse in 39 Fällen ein Knoten, in 16 mehrere Knoten palpieren. Bei den übrigen 16 Patienten war entweder die ganze Schilddrüse vergrößert (n=13),oder es fanden sich nur Lymphknotenvergrößerungen (n=3). Werden nur die Solitärknoten berücksichtigt, war der rechte Schilddrüsen-Lappen in 15, der linke in 21 und der Isthmusbereich in 3 Fällen betroffen.

Als G r ö ß e n vergleiche der Neoplasmen dienen vorwiegend Naturalien. Zur besseren Übersicht wurden nur 3 Größengruppen gewählt: unter die Kategorie "klein" wurden eingeordnet: Kirsche, Kastanie, Walnuß; als "mittel" galt pflaumengroß und zu "groß" wurden Hühner-, Enten-, Gänseei, Apfel, Tomate, Kokosnuß und Faustgröße gerechnet. Die differenzierten Carcinome fanden sich in allen Bereichen, die undifferenzierten eher bei den größeren Dimensionen. Die 9 Sarkome hatten bezeichnenderweise trotz der kurzen Anamnesen alle große Dimensionen.

Die Konsistenz (Tab. 8) wurde in 55% der Fälle als "derb" beschrieben. Dies war die vorherrschende Konsistenz in allen histologischen Klassen. Bei den differenzierten Formen fanden sich neben 11 derben Knoten aber auch 5 weichere sowie 3 harte. Bei den undifferenzierten Carcinomen waren außer den derben (bis auf eine Ausnahme) nur dichtere Konsistenzen zu finden. Sarkome wurden in 5 Fällen als derb

Tab. 6 Dauer der Strumaanamnese bis zum letzten Wachstumsschub vor Aufnahme in die Klinik (in J.)

	0–1	2–3	4–5	6–9	10–19	20–29	30–39	40–49	≥ 50 J.	Struma-patienten
I. Diff.	3	3		2	1	1		2		12
a) pap.	2	1				1		2		6
b) pap.-foll.	1			1						2
c) foll.		2		1	1					4
II. Mischf.	1	1	2	1	4	2	1			12
III. Anapl.	1		2	2	1			1		7
IV. Sarkome								2	1	3
V. Metapl.				1						1
VI. Undiff. u. Amyl.										-
Patienten-zahl	5	4	4	6	6	3	1	5	1	35
♀	5	3	4	6	6	3	1	5	1	34
♂		1								1

Tab. 4 Palpationsbefund: Zahl, Sitz und Größe der Schilddrüsentumoren

Histologie	Zahl der Knoten		∅ Knoten abgrenzbar	Sitz der Solitärknoten				Größe der Knoten u. SD-veränderungen			
	1	>1		re	li	Isthmus	∑	Klein	mittel	groß	∅ Angaben
I. D.H.	17	7	2	6	10	1	17	9	4	9	5
a) pap.	7	3		3	4		7	6	2	3	
b) pap-fol.	4	1		2	2		4	2		3	
c) foll.	6	3	2 2	1	4	1	6	1	2	3	5
II. Mischf.	13	6	1	6	5	2	13	5	2	9	3
III. Anapl.	8	3	3	3	5		8	1	2	9	2
IV. Sarkome			9							9	
V. Metapl.	1				1		1			1	
VI. Undiff. m. Amyl.			1								
Patienten- bzw. Knoten-zahl	39	16	16	15	21	3	39	15	8	37	10
♀	33	15	14				33	14	7	32	9
♂	6	1	2				6	2	1	5	1

Tab. 8 Palpationsbefund: Konsistenz der Schilddrüsentumoren

Konsistenz	weich	prall-elastisch	fest	derb	hart	∅ Angaben
I. Diff.	1	1	3	11	3	7
a) pap.				6	2	2
b) pap.-foll.		1		3	1	1
c) foll.	1		3	2		4
II. Mischf.	2			8	5	5
III. Anapl.			1	5	5	3
IV. Sarkome				5	4	
V. Metapl.				1		
VI. undif.						1
Patientenzahl	3	1	4	30	17	16

und in 4 als hart beschrieben. In 16 Fällen fehlten Angaben.

Als wichtiges Untersuchungsverfahren in der Malignomdiagnostik wurden bei der Mehrzahl der Patienten ein Funktionstest und ein Schilddrüsen-Scintigramm durchgeführt. Der R a d i o j o d t e s t bei 51 Patienten (Tab. 9) ergab in 61% der Fälle eine Euthyreose, in 22% eine Umsatzbeschleunigung. Bei 6 der 51 Patienten wurde eine Hyperthyreose diagnostiziert und in 3 Fällen eine Unterfunktion der Schilddrüse.

In den Schilddrüsen- S c i n t i g r a m m e n von 53 Patienten (Tab. 10), die 24 Stunden nach oraler Applikation von 50 - 200 µC geschrieben wurden, stellte sich in 33 Fällen ein einzelner kalter Knoten dar, in 8 mehrere; in 3 Fällen war kein kalter Knoten nachweisbar. Bei einer Patientin mit anaplastischem Carcinom speicherte die ganze Schilddrüse inhomogen. Bei 6 der 9 Sarkompatienten war ein ganzer Schilddrüsen-Lappen funktionsuntüchtig geworden, ebenso bei einem undifferenzierten Carcinom und einem Patienten der histologischen Gruppe VI. Bei 35 Patienten ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem Ergebnis des Palpationsbefundes und des Scintigramms in bezug auf Größe, Zahl und Lage der Knoten. In 15 Fällen hingegen bestanden Differenzen zwischen beiden Untersuchungsmethoden: Es fanden sich meist mehr kalte Knoten, als nach dem Tastbefund erwartet wurden.

Die späteren Kontrollscintigramme nach Schilddrüsen-Resektion zur Suche nach jodspeichernden Metastasen wurden in vierteljährlichen Abständen geschrieben, im allgemeinen mit 1 mC J^{131} und seit 1966 fast immer nach Stimulation mit TSH.

Tab. 9 Ergebnis des Radiojodfunktionstests

Histologie	Euthyreose	Umsatz-beschleunigt	Hyper-thyreose	Hypothyreose	ϕ Funktions-test
I. Diff.	15	3	2		6
a) pap.	9	1			
b) pap.-foll.	2				2
c) foll.	4	2	2		4
II. Mischf.	8	2	3	2	5
III. Anapl.	4	5	1		4
IV. Sarkome	4			1	4
V. Metast.		1			
VI. Undiff. u. Amyl.					1
Patienten-zahl	31	11	6	3	20

Tab. 10 Ergebnis des Schilddrüsenscintigrammes

Histologie	1 KK	>1 KK	ganze Schilddr. inhomogen	1 Lappen funktionslos	⌀ KK	⌀ SD-Sc.
I. Diff.	13	3			1	9
a) pap.	6	1			1	2
b) pap.-foll.	3					2
c) foll.	4	2				5
II. Misdf.	11	3				6
III. Anapl.	7	2	1	1	1	2
IV. Sarkom	1			6	1	1
V. Metapl.	1					
VI. Undiff. m. Amyl				1		
Patientenzahl	33	8	1	8	3	18

KK = kalter Knoten
SD-Sc = Schilddrüsenscintigramm

C. Therapie

Aus der Tatsache, daß eine O p e r a t i o n bei mehreren Patienten in anderen Krankenhäusern durchgeführt worden war und sie erst zur Nachbehandlung in die Strahlenklinik der Freien Universität überwiesen wurden, erklärt sich die Vielfalt der angewandten Operationsmethoden. In 9 Füllen wurde nur eine Seite der Schilddrüse angegangen, in einem nur der Isthmus entfernt. Sonst überwogen, wenn nicht nur Palliativeingriffe möglich waren oder überhaupt keine Operation durchgeführt wurde, die radikaleren Eingriffe (Tab.11).

Da über die Gruppenaufteilung der Schilddrüsen-Neoplasmen nach dem TMN-System bisher keine Einigkeit herrscht (abweichende Vorschläge von DENOIX 1969, FUJIMORI 1969, LETTON 1969und McWHIRTER 1969) und dieses sich darüber hinaus für kleinere Patientenzahlen nicht eignet, wird hier auf die ältere E i n t e i l u n g in nur drei Malignomstadien nach HIRABAYASHI und LINDSAY (1961) zurückgegriffen:

Stadium 1: Lokalisiertes Malignom: auf die Schilddrüse beschränkt

Stadium 2: Regionale Ausdehnung:
a) in die regionären Lymphknoten
b) in die Umgebung (Kontinuitätswachstum)
c) a + b ohne weitere Metastasen

Stadium 3: Fernmetastasierung

Wenn nicht Metastasen erstes Symptom der Erkrankung waren, wurde die Einordnung in Tabelle 12 auf den Operationsbefund bezogen bzw. auf den Befund z.Z. des operativen Eingriffs.

Tab. 11 Ausmaß des operativen Eingriffs

2k Lymphknoten

Histologie	ϕ SD-Op.	nur PE	nur Tracheotomie	1 Seite subtot.	1 Seite total	nur Isthmus	1 Seite total + Lk	beide Seiten subtotal	1 Seite total 2. Seite subtot.	„total"	„total" + neck dissection	„total" + Tracheotomie	ϕ Angaben
I. Diff.	4	1		3	3	1	1	6	3	1	2		1
a) pap.	1			2	1	1	1	3	1				
b) pap.-fol.				1				1	1	1	1		
c) foll.	3	1			2			2	1		1		1
II. Mischf.	3	3			1			3	4	5	1		
III. Anapl.	2		2		2			1	5		1	1	
IV. Sarkom	2	1						1	1	1		3	
V. Metapl.									1				
VI. Undiff. u. Amyl.										1			
	11	5	2	3	6	1	1	11	14	8	4	4	1

—13a—

Tab. 12 Malignomstadium zur Zeit der Diagnosestellung

Stadium	1	2	2a	2b	2c	3	ϕ Angaben
I. Diff.	9	10	3	5	2	6	1
a) pap.	4	3	1	1	1	2	1
b) pap.-foll.	1	4		3	1		
c) foll.	4	3	2	1		4	
II. Mischf.	10	6		4	2	4	
III. Anapl.	4	7		3	4	3	
IV. Sarkom	1	4		3	1	4	
V. Metapl.		1			1		
VI. undiff. u. Amyl.		1			1		
Patientenzahl	24	29	3	15	11	17	1
♀	19	25	3	14	8	17	1
♂	5	4		1	3		

Der größte Teil der Patienten kam noch im Stadium 1 und 2 zur Behandlung (24 bzw. 29 Patienten). Fernmetastasen waren jedoch bereits bei etwa 1/4 der Patienten der histologischen Gruppen I - III und bei fast der Hälfte der Sarkompatienten aufgetreten.

Bei Betrachtung des Verhältnisses der Patienten mit (Stadium 2 a, c und 3) und ohne Metastasen (Stadium 1 und 2 b) ergibt sich unter den Überlebenden ein Verhältnis von 1:2, unter den im Verlauf der Beobachtungszeit Verstorbenen von 2:1. Es lassen sich daraus ohne Berücksichtigung der Tumorhistologie die besseren Überlebenschancen der Patienten mit lokalisiertem Prozeß ablesen.

R e z i d i v e (Tab. 13) wurden bei 20 Patienten beobachtet (♀:♂=6:1). 5 Malignome rezidivierten noch ein zweites Mal, 3 davon waren anaplastische Carcinome. Über die Hälfte der Rezidive (11 Fälle) entwickelten sich vor Ablauf eines halben Jahres nach der Operation, die restlichen 9 manifestierten sich erst 1 bis 6 Jahre später. Die größte Rezidivneigung zeigten die anaplastischen Carcinome mit 5 Rezidiven unter 10 operierten Patienten -abgesehen von den unrepräsentativ kleinen histologischen Gruppen V und VI. Von den 5 Zweitrezidiven entfielen 3 auf die Gruppe der undifferenzierten Carcinome; alle 3 gehören zu den 7 Rezidivpatienten, die während der Beobachtungszeit starben. Nur bei einem von 6 operierten Sarkompatienten wurde ein Rezidiv beobachtet. Von den übrigen starben 3 bereits 5 - 14 Tage nach der Operation, bevor sich ein Rezidiv hatte manifestieren können; 2 weitere überlebten rezidivfrei.

Das I n t e r v a l l von der Operation bis zum Auf-

Tab. 13 Recidive

Histologie	Zahl der Operierten	Recidivhäufigkeit %	Recidivhäufigkeit absolut	dazu 2. Recidiv	Intervall von Operation bis zum 1. Recidiv: <1 Mo	1–3 Mo	4–6 Mo	1–5 J	>5 J	Zahl der Todesfälle unter den Rec.kranken
I. Diff.	21	33,3	7	1		1		4	2	1
a) pap.	9	33,3	3	1				2	1	
b) pap.-foll.	5	40,0	2					1	1	1
c) foll.	7	28,6	2			1		1		
II. Mischf.	14	35,6	5	1		1	2	2		1
III. Anapl.	10	50,0	5	3	1	3		1		4
IV. Sarkome	6	16,7	1			1				1
V. Metapl.	1	100,0	1			1				
VI. undiff. u. Amyl.	1	100,0	1				1			
Patientenzahl	53	37,7	20	5	1	7	3	7	2	7
♀	44	38,6	17	4	1	7	2	5	2	7
♂	9	33,3	3	1			1	2		

treten eines Rezidivs lag zwischen 14 Tagen und 6 Jahren. Die papillären Carcinome rezidivierten charakteristischerweise erst nach längerer Zeit (1, 4 und 6 Jahre nach dem ersten operativen Eingriff), ebenso die papillär-follikulären (nach 3 und 6 Jahren). Die anaplastischen Carcinome zeigten dagegen schon bald erneutes Wachstum (in einem Fall schon nach 14 Tagen, sonst nach 2 1/2 und 3 Monaten). Bei einer Patientin mit undifferenziertem Carcinom kam es jedoch erst 4 Jahre später zum Rezidiv; sie ist die einzige Patientin dieser histologischen Gruppe, die ihr Rezidiv bisher überlebte (1 Jahr Beobachtungszeit seit der Rezidivoperation).

Bei allen Patienten mit differenzierten Carcinomen und Mischformen der Gruppe II wurde nach der Malignomdiagnose eine H o r m o n m e d i k a t i o n angewandt, im allgemeinen mit 40 - 60γ Thybon / die, bis zur oberen Verträglichkeitsgrenze dosiert. Es wurde beabsichtigt, nicht nur ein Myxödem zu verhindern, sondern die endogene TSH-Ausschüttung möglichst weitgehend zu unterdrücken. Bei den Patienten mit anaplastischen Carcinomen und mit Sarkomen wurde eine Hormontherapie nicht prinzipiell durchgeführt.

47 Patienten wurden einer S t r a h l e n t h e r a p i e mit Röntgenstrahlen und/oder Telecobalt unterzogen (Tab.14), in 15 Fällen ohne vorhergehende Operation (Probeexcisionen wurden hierbei nicht als Operation gerechnet). In 32 Fällen erfolgte die Bestrahlung postoperativ. Bei 37 Patienten bestrahlte man die Schilddrüsen-Region, bei 13 zusätzlich oder ausschließlich die Metastasen. Meist wurden Oberflä-

Tab. 14 Strahlentherapie: Röntgen, Telecobalt u. J^{131}

	Röntgen + Telecobalt (21 x zus. mit J^{131})					J^{131}	
Histologie	ϕ Strahlentherapie	nur Strahlentherapie ϕ Operation	Operation + Strahlenth.	Lokalisation SD-Bereich	Lokalisation Metastasen	Röntgen, 96 + J^{131}	nur J^{131}
I. Diff.	12	6	8	9	5	10	11
a) pap.	5	1	4	6		4	4
b) pap.-foll	3		2	1		1	3
c) foll.	4	5	2	2	5	5	4
II. Mischf.	8	3	9	8	5	10	6
III. Anapl.	3	3	8	10	1	1	1
IV. Sarkom	1	3	5	8	2		
V. Metapl.			1	1			
VI. Lymph. u. Amyl.			1	1			
Patientenzahl	24	15	32	37	13	21	18

chendosen von 4 000 R fraktioniert gegeben. 21 Patienten erhielten eine externe Bestrahlung mit einer Radiojodgabe kombiniert. In 18 Fällen wurde J^{131} allein gegeben. So bekamen insgesamt 39 Patienten therapeutische Radiojodmengen, 23 ausschließlich zur Resektion des bei der Operation verbliebenen Schilddrüsen-Restes, 16 Patienten zusätzlich zur Therapie jodspeichernder Metastasen. Für die Radiojodresektion wurden Dosen von 25 bis 100 mC appliziert, je nach Größe des verbliebenen Schilddrüsen-Restes, der sich im postoperativen Kontrollscintigramm dargestellt hatte. Bis auf 2 Ausnahmen (anaplastische Carcinome) handelte es sich um differenzierte Carcinome (n=10) oder Mischformen der Gruppe II (n=11).

Bei 16 Patienten war die Jodspeicherung in den Metastasen groß genug, daß ein Therapieversuch erfolgversprechend erschien (Tab. 15). Histologisch setzt sich diese Gruppe aus 4 papillären, einem papillär-follikulären, 6 follikulären und 5 mit soliden Anteilen gemischten Carcinomen zusammen.

Die Geschlechtsverteilung mit ♀ : ♂ = 7 : 1 entspricht der des Gesamtkrankengutes. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 16 und 72 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren. 10 Patienten waren über 50 Jahre alt. Bei 6 von ihnen (4 follikuläre und 2 gemischte Carcinome) verursachte eine Fernmetastase das erste Symptom des Malignoms, in einem Fall ein Lungenherd, in den übrigen Knochenmetastasen: in 3 Fällen im Bereich des knöchernen Beckens, je ein Mal Femurschaft und Schädel.

Den übrigen Patienten war als erstes Tumorsymptom Zunahme des Halsumfanges oder Wachstum von Lymphknoten (1 Fall)

Tab. 15 Patienten mit jodspeichernden Metastasen

Patientennr.	Geschlecht	Alter bei Beginn der Gravidanz	Histologie	1. Symptom des Ca.	Metastasenlokalisation	röntgenolog. Nachweis	J¹³¹-Therapie				Verlauf						
				HU↑	Lk-Schwellung	pulmo	os		Dosis Gesamt	Dosis Zahl	Therapiezeit (Monate)	Veränderung im Szintigr.	Veränderung im Röntgenbild	Erfolg	Beobachtungszeit bzw. Überlebenszeit	SD-Hormontherapie	TSH-Gaben	Verstorben	Histologie bei SN
1	♀	16 J	Ia	+		+		ϕ	150	2	9	↓	ϕ	(+)	4 J	+	+		
2	♀	19 J	.		+		+	+	328	4	14	↓↓	r	(+)	2 J	+	+*		
3	♀	63 J	.		+		+	+	550	6	24	↓	p	(+)	8 J	+	+		
4	♀	60 J	.				+	+	200	3	13	→0	ϕ	+	2 J	+	+		
5	♂	39 J	Ib	+			+	ϕ	277	3	10	→0	ϕ	+	2 J	+	+		
6	♀	50 J	Ic				+	+	300	4	4	=	D	ϕ	2 J	+	+		ϕ SN
7	♀	55 J	.				+	+	675	8	27	→0	p	(+)	3 J	+	+		
8	♀	28 J	.				+	+	300	3	3	=	D	ϕ	8 J	+	+		
9	♀	68 J	.				+	+	476	7	27	↓	p	(+)	3 J	+	+		
10	♀	60 J	.				+	+	400	5	14	↓↓	D	ϕ	2 J	+	+		
11	♂	52 J	.		+			+	75	1	-	↓↓	i	i	8 J	+	+		
12	♀	40 J	II				+	+	250	4	44	=	r	(+)	5 J	+	+		
13	♀	66 J	.				+	+	280	6	39	→0	R	++	4 J	+	+		
14	♂	72 J	.				+	ϕ	150	2	6	→0	ϕ	+	2 J	+	+		
15	♀	42 J	.	+			+	+	175	2	3	↓↓	ϕ	i	9 J	+	+		

Zeichenerklärung:
Histologie s. Tab. 1; Symptome: HU↑ = Zunahme des Halsumfangs; Lk: Lymphknoten-schwellung. Veränderung im Szintigramm: ↓: geringe, ↓↓: starke Abnahme der Speicherung. →0: vollständiges Verschwinden der Fixation; =: keine Veränderung. ‖ Im Röntgenbild: R: Regression, r: R. passager; p: R. partiell; D: Destruktionsprogredienz. ϕ: kein Nachweis ?: fraglich

aufgefallen. Ihre Metastasen wurden 2 Monate bis 9 Jahre nach der Schilddrüsen-Operation festgestellt, in einem Fall schon bei präoperativer Röntgenaufnahme des Thorax. Die Metastasen waren bei 10 Patienten in Lunge und Skelet, bei 4 Patienten nur im Skeletsystem und bei 2 in der Lunge allein lokalisiert.

In 1 bis 8 Einzeldosen wurden insgesamt 75 - 675 mC Radiojod appliziert. Außer passageren radiogenen Thyreoiditiden wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die Intervalle zwischen den Einzeldosen erstreckten sich meist über 3 - 4 Monate. Unter Radiojodtherapie veränderte sich das Speicherbild bei 13 der 16 Patienten im Sinne einer Abnahme der J^{131}-Fixationsstärke der Metastasen, in den übrigen 3 Fällen war keine Veränderung nach J^{131}-Gabe nachweisbar. Die Fixationsverminderung war in 4 Fällen gering, in 4 deutlich; bei 5 Patienten kam es zu einem völligen Verschwinden der Speicherbezirke im Scintigramm.

Da eine Abnahme der Speicherintensität nicht in jedem Fall einer Metastasenrückbildung zu entsprechen braucht, wurden die Befunde soweit möglich röntgenologisch kontrolliert. Dabei zeigte sich, daß nur bei 5 der 13 Patienten, deren Jodaufnahme unter J^{131}-Therapie abgenommen hatte, röntgenologisch eine Abnahme der Metastasengröße nachweisbar war und damit einen Erfolg der Radiojodtherapie bewies. (Dieser Rückbildungserfolg betraf in einem Fall jedoch nur einen Teil der Metastasen und war in 2 anderen Fällen zeitlich begrenzt). Bei 2 weiteren Patienten lag am Ende der Beobachtungszeit noch keine röntgenologische Befundskontrolle der deutlichen Speicherabnahme vor; so kann hier noch kei-

ne Aussage über Erfolg oder Mißerfolg der Radiojodtherapie gemacht werden.

Bei 4 weiteren Patienten konnte bisher auch bei mehrfachen Kontrollen kein röntgenologisches Korrelat für die scintigraphischen Fixationsbezirke gefunden werden. Dies muß als Nachweis von jodspeichernden Metastasen im Frühstadium angesehen werden. Es handelte sich um eine pulmonale (n=1), ossäre (n=2) oder kombinierte Lokalisation (n=1) der Metastasen. Unter Radiojodtherapie ging die Speicherung in allen 4 Fällen zurück (in einem wenig, in 3 vollständig). Diese Abnahme der Fixation muß als Erfolg der Radiojodtherapie angesehen werden.

In dem Fall mit pulmonalen Metastasen (Nr. 1 der Tab. 15) handelte es sich um eine 16jährige Patientin mit papillärem Carcinom, bei der postoperativ eine deutliche, homogene J^{131}-Fixation über allen Lungenpartien festgestellt wurde. In einer Probeexcision aus der Lingula konnte an einer Stelle des Gewebsstückes Lymphgefäßcarcinose mit papillärer Zellordnung nachgewiesen werden.

Bei 4 anderen Patientinnen ließ sich durch Radiojod die fortschreitende Knochendestruktion bzw. die Größenzunahme der Lungenmetastasen nicht aufhalten, ein Befund, der röntgenologisch dokumentiert wurde. Die Speicherintensität änderte sich dabei in 2 Fällen nicht merklich, in den beiden übrigen nahm die Fixationsfähigkeit gering bzw. stärker ab. 3 dieser 4 Patientinnen starben im Verlauf der Beobachtungszeit mit weitgestreuten Metastasen.

Bei der verbleibenden 16. Patientin (Nr. 12 in Tab. 15) mit Radiojodtherapie war im Alter von 40 Jahren ein "Atherom"

am Os parietale entfernt worden, das sich histologisch als follikuläre Metastase eines Schilddrüsen-Carcinoms erwies. Es ließ sich trotz intakter Schilddrüse eine Jodspeicherung in der Metastase nachweisen. Die Patientin erhielt 3 Gaben von je 50 mC in Abständen von 3 und 5 Monaten. Schädel- und inzwischen nachgewiesene Lungenmetastasen speicherten unverändert stark. 3 Jahre entzog sich die Patientin der Kontrolle, dann kam sie mit dem Befund kürzlicher Schilddrüsen-Vergrößerung und mit Heiserkeit in sehr schlechtem Allgemeinzustand in die Klinik. Die Schädelmetastase zeigte weiterhin Speicherfähigkeit. Lokale Kompressionserscheinungen und Nervenläsionen ließen sich auch mit einer erneuten J^{131}-Gabe nicht bessern. Ebenso auf Telecobalt sprach die Struma nicht an. Eine Operation konnte nicht unternommen werden. Es kam 1 1/2 Monate später zum Exitus letalis. Das histologische Bild des Schilddrüsen-Neoplasma und der weitgestreuten Metastasen war jetzt das eines spindelzelligen, faserbildenden Sarkoms.

Zusammenfassend ist der E r f o l g der Radiojodtherapie bei den 16 Patienten mit jodspeichernden Metastasen in 4 Fällen als deutlich, in 6 als partiell bzw. passager und in 2 als noch ungesichert zu bezeichnen; in 4 Fällen änderte die Radiojodgabe nichts an der Progredienz des Metastasenwachstums.

In einem der Fälle mit erfolgreicher Radiojodtherapie (Nr.14 der Tab. 15) handelte es sich um eine Patientin, geb. 1907, bei der seit dem 18. Lebensjahr eine Struma bestand. Nach einer Thyreoiditis mit 50 Jahren war ein harter Knoten in der Schilddrüse rechts tastbar. Die Patientin lehnte zu diesem Zeitpunkt eine Operation ab. 4 Jahre später kam sie

mit Heiserkeit und Druckgefühl über dem Herzen zur Aufnahme. Es ließ sich ein gänseeigroßer derber Knoten im Bereich des rechten Schilddrüsen-Lappens tasten. Auskultatorisch fiel eine Dämpfung über dem Sternum auf. Im Scintigramm stellte sich ein großer kalter Knoten im Bereich des rechten Schilddrüsen-Lappens dar. Bei der Operation konnte der retrosternal reichende Tumoranteil nicht vollständig entfernt werden. Histologisch wurde das Gewebe als teils follikuläres, teils undifferenziertes Schilddrüsen-Carcinom klassifiziert. Das obere Mediastinum wurde mit Telecobalt nachbestrahlt. Einen Monat postoperativ stellten sich im Röntgenbild des Thorax multiple intrapulmonale Metastasen dar, die trotz Telecobalttherapie Progredienz zeigten. 2 Jahre später (1963) brachte ein EEG Hinweise auf eine cerebrale Herdschädigung. Im Ganzkörperscintigramm ließ sich zu diesem Zeitpunkt jodspeicherndes Gewebe in beiden Lungen und über dem Schädel nachweisen. Nach 2 x 50 und später 100 mC J^{131}, in 4 Monaten appliziert, speicherten nur noch die Lungenmetastasen. 1 Jahr später waren ohne weitere Therapie auch die pulmonalen Filiae scintigraphisch und röntgenologisch nicht mehr nachweisbar. Auch am Schädel ließ sich im Röntgenbild keine Destruktion mehr erkennen. Die ossäre Metastase rezidivierte jedoch 8 Monate später, im Scintigramm nachgewiesen. Auf 30 und 100 mC hin, im Abstand von 6 Monaten gegeben, verschwand der Speicherbezirk. Röntgenologisch war keine Destruktion sichtbar. Zu dieser Zeit (1966) zeigten sich im Röntgenbild des Thorax einige kleine Fleckschatten, die jedoch bisher auch ohne Therapie stationär blieben, also nicht sicher Metastasen entsprechen.

während der gesamten Beobachtungszeit von 7 Jahren seit dem Carcinomnachweis wurde die Patientin auch mit Thybon therapiert.

Alle 16 Patienten erhielten mit kurzen Unterbrechungen vor den Kontrollscintigrammen und vor den therapeutischen Radiojodgaben Schilddrüsen-Hormon. 5 der 16 Patienten starben im Verlauf der Beobachtungszeit, 3 von ihnen mit entdifferenzierten Malignomen 2 1/2, 5 und 8 Jahre nach Diagnosestellung, die in 2 Fällen erst nach der Metastasierung erfolgte. Die beiden anderen starben 9 und 18 Monate nach Diagnosestellung. Bei beiden waren ebenfalls Metastasen erstes Zeichen des malignen Prozesses gewesen. Die Beobachtungszeit der Überlebenden aus Tabelle 15 lag zwischen 1 3/4 und 9 Jahren.

Es ist noch kurz über 3 zusätzliche Patientinnen zu berichten, bei denen eine geringfügige Fixationsvermehrung (in 2 Fällen über der Lunge, in einem über dem Becken) auf Metastasen hinwiesen, ohne daß bisher eine klinische oder röntgenologische Sicherung möglich gewesen wäre.

1964 bekam eine erste Patientin vor Radiojodtherapie TSH zur Stimulation der Aufnahmefähigkeit ihrer speicherfähigen Knochenmetastasen. Von 1966 an wurden fast regelmäßig vor Kontrollscintigrammen und therapeutischen J^{131}-Gaben an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 100 IE TSH i.m. appliziert (in seltenen Fällen 4 - 6 x 100 IE TSH).

Bei Betrachtung des gesamten Krankengutes wurden in 36 Fällen intra vitam Metastasen histologisch, röntgenologisch und z.T. scintigraphisch nachgewiesen (Tab. 16). Es zeigten demnach über die Hälfte der Patienten metastatische Absiede-

Tab. 16 Metastasen: Häufigkeit und Lokalisation

Histologie	Häufigkeit absolut	Häufigkeit %	Zahl der jodsp. M	Nur Knochen absolut	Nur Knochen davon jodsp.	Nur Lunge absolut	Nur Lunge davon jodsp.	Skelet+Lunge absolut	Skelet+Lunge davon jodsp.	Lymphknoten absolut	Lymphknoten nur Lk., sonst ΦM	Retina	ΦM intravitam	fragl. Meta	Weitere M. lokalis. bei SN
I. Dif.	12	46,2	11	4	4	2	2	5	5	3	1		14		2
a) pap.	5	50,0	4	1	1	2	2	1	1	3	1		5		
b) pap.-foll.	1	20,0	1	1	1								4		
c) foll.	6	54,5	6	2	2			4	4				5		2
II. Misdif.	9	45,0	5					7	5	3	2	1	7	4	3
III. Anapl.	8	57,1		2		4		1		6	1		5	1	7
IV. Sarkome	5	55,6				5							4		2
V. Metapl.	1	100,0								1	1				1
VI. Undiff. u. Amyl.	1	100,0								1	1				
Patientenzahl	36	50,7	16	6	4	11	2	13	10	14	6	1	30	5	15

M: Metastasen
SN: Sektion

lungen. In einem weiteren Fall fanden sich Lymphknotenmetastasen erst bei der Sektion. (Unberücksichtigt blieben 5 Fälle mit fraglichen Metastasen). Intra vitam wurden Filiae in 6 Fällen nur im Skeletsystem, in 11 nur in der Lunge gefunden; 13 Mal waren ossäre und pulmonale Metastasen kombiniert. Zusätzliche Lymphknotenbeteiligung zeigten 8 Fälle. Bei 6 weiteren Patienten waren Lymphknoten einzige Lokalisation von Absiedelungen. Bis auf 2 Ausnahmen in der histologischen Gruppe II ließen sich alle pulmonalen und ossären M e t a s t a s e n der Gruppen I und II zur Jodspeicherung bringen.

Eine einzige der intra vitam gesehenen Metastasen war nicht in Lymphknoten, Lunge oder Skeletsystem lokalisiert. Es handelte sich um eine nicht jodspeicherfähige Metastase bei einem Patienten der Gruppe II, die sich in der Retina eines nach positivem Radiophosphortest enukleierten Bulbus oculi fand. Histologisch wurde sie als Metastase eines Adenocarcinoms beschrieben. Der Primärtumor war 2 1/2 Jahre zuvor als teils follikulär, teils solid klassifiziert worden.

Keine der Metastasen der undifferenzierten Gruppen III bis VI zeigte Jodspeicherfähigkeit. Intra vitam wurden in Gruppe III Metastasen in Lymphknoten, Lunge und Skeletsystem nachgewiesen, in Gruppe IV ausschließlich in der Lunge (n=5).

Bei der Sektion wurde bei 15 Patienten weiterer Organbefall festgestellt: 2 zusätzliche Fälle von Lungenmetastasierung (insgesamt also 26 Patienten), 6 Fälle von vorher nicht bekannten Skeletlokalisationen, 5 Fälle von Beteiligung der Muskulatur: Myocard (n=5), zusätzlich Diaphragma (n=1) und Ileopsoas (n=1). Weiterhin waren bei 6 Patienten

innere Organe wie Leber (n=4), Nebenniere (n=4), Niere (n=3) und Milz (n=1) betroffen; in 5 Fällen war auch die Pleura beteiligt. Bei 10 Patienten zeigte sich, daß außer den klinisch bekannten regionären auch hiläre und z.T. paraaortale Lymphknoten einbezogen waren.

In Tabelle 17 wird das I n t e r v a l l zwischen der Diagnosestellung und dem Metastasennachweis wiedergegeben. Bei 22 Patienten wurden Metastasen schon präoperativ gefunden, in 12 Fällen 18 Tage bis 4 Jahre nach der Operation, in 2 Fällen erst nach Ablauf von 5 Jahren: nach 6 Jahren bei einem follikulären Carcinom, das ins Os sacrum metastasiert, und nach 9 Jahren bei einem gemischt follikulär-soliden Carcinom, das in die Lunge und ins Becken gestreut hatte.

In der Anamnese von 8 Patientinnen ließ sich eine auf die Schilddrüsen-Region gerichtete Strahlentherapie eruieren, die zeitlich vor der Malignomdiagnose lag (7 Carcinome, 1 Sarkom). Der Grund dieser V o r b e s t r a h l u n g waren nicht aufgeklärte Schilddrüsen-Vergrößerungen (n=5), Lymphknotenschwellungen (n=2) oder Stimmbandpapillome (n=1). Das Intervall zwischen Strahlentherapie und Malignomdiagnose lag zwischen 3 und 31 Jahren, außer bei einer Sarkomträgerin, die einen Monat vor chirurgischer Intervention und Diagnosestellung außerhalb bestrahlt wurde unter der Vorstellung einer thyreoiditis-bedingten Schilddrüsen-Vergrößerung.

Die Therapie erfolgte in Form von Röntgenstrahlen (n=5), 'Radiumkrawatten' (n=2) oder J^{131}-Gaben (n=1) mit (lediglich in 3 Fällen bekannten) Dosen von 500 bis 1 600 ROD. 3 der Patientinnen waren z.Z. der Vorbestrahlung jünger als 10

Tab. 17 Intervall zwischen Operation und Feststellung der 1. Metastasen

Histologie	keine Metastasen	prae-operativ	<1 Mo	1–6 Mo	>½–1 J	>1–<5 J	≥ 5 J	bei Sektion	fragl.	Gesamt
I. Diff.	14	6	2		1	2	1			12
a) pap.	5	2	1			2				5
b) pap.-foll.	4				1					1
c) foll.	5	4	1				1			6
II. Mischf.	7	5		2		1	1		4	13
III. Anapl.	4	5	1	2				1	1	10
IV. Sarkom	4	4		1						5
V. Metapl.		1								1
VI. lymphoid. u. Amyl.		1								1
Patientenzahl	29	22	3	5	1	3	2	1	5	42

Jahre alt. Es sind die beiden Fälle mit ungeklärten, für Tbc gehaltenen Lymphknotenvergrößerungen, bei denen 14 bzw. 31 Jahre später ein papilläres bzw. anaplastisches Carcinom festgestellt wurde. Die dritte dieser jungen Patientinnen bekam 1 600 r auf die linke und 1 400 r auf die rechte Halsseite wegen rezidivierender Stimmbandpapillome. 6 Jahre später wurde ein teils follikuläres, teils undifferenziertes Schilddrüsen-Carcinom nachgewiesen. Die übrigen 5 Patientinnen waren z.Z. der Strahlentherapie 27 - 63 Jahre alt.

Während der Beobachtungszeit starben 25 der 71 Patienten, also über 1/3 der Fälle (Tab. 18). 19 von ihnen wurden im Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Westend seziert. In 5 Fällen wies die H i s t o l o g i e des Tumorgewebes bei der Autopsie ein unreiferes Bild auf als bei der ersten Untersuchung (Fall 3, 4, 6, 15 und 16 in Tab.18). Am auffälligsten war der Unterschied bei 2 Patientinnen (Gruppe Ic und II), deren Malignome bei der Sektion das Bild eines Spindelzell- und Fibrosarkoms zeigten, und bei einer weiteren Patientin (ebenfalls der Gruppe Ic), bei der sich anstelle ihres früher nachgewiesenen follikulären Carcinoms ein undifferenziertes mit Amyloidablagerung fand. Die übrigen beiden, zur Gruppe III zählend, zeigten im Autopsiebefund ebenfalls einen höheren Malignitätsgrad als bei früheren Untersuchungen. Eine Tendenz zur Differenzierung fand sich dagegen bei einer Patientin (Nr. 17) mit einem kleinzellig undifferenzierten Primärtumor in einer Lebermetastase; sie wies adenoide Strukturen auf.
Über die Lokalisation der bei der Sektion gefundenen Metastasen wurde bereits berichtet. Bei 6 ad exitum gekommenen

Tab. 18 : Daten der 25 verstorbenen Patienten

Laufende Nr.	Alter der Patienten (J)			Histologie			Sektion (J/N)	Metastasen				Bemerkungen
	beim letzten Wachstumsschub (J)	Bei Diagnosestellung (J)	beim Tod (J)	1. Untersuchung	letzte Untersuchung (mit)	Intervall zwischen beiden Untersuchungen		ossär	pulmonal	lymphatisch	weitere Lokalisation	
1	80J	80¾	86	Ib	–	–	ϕ	?	?	?	?	
2	43	62	64	Ic	–	–	ϕ	+	+	?	?	
3	29	35	43	Ic	IV	8J	+	+	+	+	+	Malignisierung
4	68	68½	71	Ic	VI	2½J	+	+	+	+	+	Ic → VI
5	59	60	64	II	–	–	ϕ	?	?	?	?	
6	27	39	44	II	IV	4J	+	+	+	ϕ	+	Malignisierung
7	?	72	73	II	II	9Mo	+	+	+	ϕ	+	
8	65	65¾	66	(II)	II	–	+	+	+	+	+	
9	79½	79¾	80	III	III	3Mo	+	ϕ	ϕ	+	ϕ	
10	77	77½	78	III	←	5Mo	+	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	
11	67	67½	68	III	III	7Mo	+	ϕ	+	+	ϕ	
12	40	50	52	III	III	2J	+	ϕ	+	+	+	
13	83	84½	85	III	–	–	ϕ	?	?	?	?	
14	68	72	72	III	III	7Tg	+	ϕ	+	+	+	
15	84	84½	85	III	III	4Mo	+	+	+	+	+	Malignisierung
16	75	79½	80	III	III	6Mo	+	ϕ	+	+	+	Malignisierung
17	66½	66¾	69	III	III.II	2J	+	+	ϕ	+	+	Lebermeta adenom
18	69	69	69	IV	–	14Tg	+	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	
19	76	76	76	IV	–	–	ϕ	?	+	?	?	
20	79	79	79	IV	IV	14Tg	+	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	
21	66	66	66	IV	–	–	ϕ	?	+	?	?	
22	56½	56¾	57	IV	IV	2Mo	+	ϕ	+	+	+	
23	72½	73	73	IV	IV	1Mo	+	+	+	+	+	
24	62½	63	63	IV	IV	5Tg	+	ϕ	ϕ	ϕ	ϕ	
25	72¾	72½	73	V	V	7Mo	+	ϕ	ϕ	+	+	

Patienten (2 davon ohne Autopsie) wurden keine Metastasen gefunden. Bei einer weiteren, außerhalb verstorbenen Patientin waren Metastasen vermutet, aber nicht nachgewiesen worden (Nr. 28).

Mit zunehmender Entdifferenzierung von Gruppe I - IV stieg auch die L e t a l i t ä t (Tab. 19 und 20). Unter den differenzierten Formen hatten die follikulären Carcinome die schlechteste Prognose. Auf die 3 Todesfälle in dieser Gruppe ist hauptsächlich die Letalität von 15,4% unter den differenzierten Carcinomen zurückzuführen. Keiner der 10 Patienten mit papillärem Carcinom ist in der Beobachtungszeit verstorben. Diese 15,4% bzw. 20% Letalität in den Gruppen I und II stehen in Kontrast zu 64,3% unter den undifferenzierten bzw. 77,8% unter den sarkomatösen Malignomen. Die Ergebnisse der Gruppen V und VI mit ihrer minimalen Fallzahl lassen keine Rückschlüsse zu.

Die durchschnittliche U b e r l e b e n s z e i t der Fälle mit letalem Verlauf, vom letzten Wachstumsschub an gerechnet (Tab. 19), betrug für die histologischen Gruppen I - V 11, 8, 3 Jahre, 4 1/2 und 9 Monate, mit einer Durchschnittszeit von 3 1/4 Jahren. Von der Diagnosestellung an gerechnet (Tab. 20) war die Zeit entsprechend kürzer, extrem kurz bei den 7 Sarkompatienten mit 5 Tagen bis maximal 3 Monaten Uberlebenszeit nach der Operation. Auch diese Zahlen zeigen deutlich die zunehmend schlechtere Prognose mit steigender Unreife der Neoplasmen.

Nur ein Teil der Patienten wurde länger als 5 Jahre nach Beginn des letzten Wachstumsschubes bzw. nach Diagnosestellung beobachtet oder starb vor Ablauf von 5 Jahren. Aus ihrer Zahl

Tab. 1j Überlebenszeit und Überlebensrate seit dem letzten Wachstumsschub

	Tote (Überlebenszeit)							Überlebende (Beobachtungszeit)							
Histologie	1 Mo–1 J	>1 J–<5 J	≥ 5 J	nicht einzuordnen	Zahl der Todesfälle	Letalität %	Durchschnittl. ÜLZ	1–<5 J	≥ 5 J	nicht einzuordnen	Zahl der Überlebenden	Überlebensrate %	Durchschnittl. Beobachtungszeit	5-J-ÜLR %	10-J-ÜLR %
I. Diff.		1	3		4	15,4	11 J	9	12	1	22	84,4	8½ J	93,6	81,7
a) pap.						0,0		5	5		10	100,0	8 J	100,0	100,0
b) pap.-foll.			1		1	20,0	6 J	1	3		4	80,0	6½ J	100,0	50,0
c) foll.		1	2		3	27,3	9½ J	3	4	1	8	72,7	11 J	85,7	83,3
II. Misch.	1		2	1	4	20,0	8 J	10	6		16	80,0	5 J	88,9	50,0
III. Anapl.	3	5	1		9	64,3	3 J	2	3		5	35,7	5¼ J	33,3	11,1
IV. Sarkom	7				7	77,8	4½ Mo.	2			2	22,2	3¾ J	0,0	0,0
V. Metapl.	1				1	100,0	9 Mo.				0	0,0		0,0	0,0
VI. lymphoid u. Amyl.					0	0,0	-	1			1	100,0	1¾ J	-	-
	12	6	6	1	25	35,2	3¼ J	24	21	1	46	64,8	6 J	60,0	37,5

ÜLZ : Überlebenszeit
ÜLR : Überlebensrate

Tab. 20. Überlebenszeit und Überlebensrate nach Diagnosestellung

Histologie	Tote (Überlebenszeit) <1 Mo	1 Mo–1 J	>1–<5 J	≧5 J	Letalität abs.	Letalität %	Durchschnittl. ÜLZ	Überlebende (Beobachtungszeit) 1–<5 J	≧5 J	Zahl der Überlebenden absolut	ÜLR %	Durchschnittl. Beob.-Z.	5-J-ÜLR (%)
I. Diff.			2	2	4	15,4	4½ J	15	7	22	84,6	3 ¾ J	83,3
a) pap.						0,0		7	3	10	100,0	3¾ J	100,0
b) pap.-foll.				1	1	20,0	5½ J	2	2	4	80,0	4¾ J	100,0
c) foll.			2	1	3	27,3	4 J	6	2	8	72,7	3½ J	66,6
II. Misch.		2	1	1	4	20,0	2½ J	13	3	16	80,0	3½ J	57,1
III. Anapl.	1	6	2		9	64,3	9 Mo	3	2	5	35,7	3 ¾ J	18,2
IV. Sarkome	4	3			7	77,8	1 Mo	2		2	22,2	3 ¼ J	0,0
V. Metapl.		1			1	100,0	7 Tg			-	0,0		0,0
VI. Lymph. u. Amyl					-	0,0	-	1		1	100,0	1½ J	-
	5	12	5	3	25	35,2	1½ J	34	12	46	64,8	3½ J	42,1

ÜLZ: Überlebenszeit
ÜLR: Überlebensrate
Beob.-Z: Beobachtungszeit der Überlebenden

läßt sich eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von 60% ab Manifestationszeit bzw. 42% ab Diagnosestellung errechnen (Tab. 19 und 20). Die Abnahme der Überlebensrate von 93,6% (bzw. 84,6%) für die differenzierten Carcinome über 88,9% (bzw. 57,1%) für die Mischformen der Gruppe II und 33,3% (bzw. 18,2%) für die anaplastischen Carcinome bis auf 0% für die Sarkome zeigt deutlich den rascheren Verlauf der unreifen Schilddrüsen-Malignome. In der Literatur wird zur Beurteilung des Verlaufs der differenzierten Carcinome eine 10-Jahres-Überlebensrate gefordert. Im eigenen Material war die bisherige Beobachtungszeit nach Diagnosestellung zu kurz, um eine 10-Jahres-Überlebensrate aufstellen zu können. Geht man vom Beginn des letzten Wachstumsschubes aus, ergibt sich für die wenigen Patienten (n=13), die 10 Jahre beobachtet wurden, eine durchschnittliche 10-Jahres-Überlebenszeit von 37,5% (Tab. 19).

IV. Diskussion

A. Symptomatik

In der Literatur wird bei der Diagnostik des Schilddrüsen-Carcinoms fast immer auf die Schwierigkeit hingewiesen, im Frühstadium benigne von malignen Veränderungen zu unterscheiden (WAHNER et al. 1966, KEIDERLING et al. 1964, SOKAL 1959, MAJARAKIS et al. 1953). Auch Symptome, die auf beträchtliche Größenzunahme hinweisen, wie Atem- und Schluckbeschwerden, Druckgefühl und selbst Erstickungsgefühl werden bei gut- und bösartigen Strumen gleich oft gefunden (MAJARAKIS et al. 1953). Mehrere Autoren (BORST 1966, SOKAL 1959, PEMBERTON 1939) versuchen, anhand des Tastbefundes Kriterien der Malignität herauszustellen, die zur Früherkennung des Carcinoms führen können: Konsistenzvermehrung, Höckrigkeit, schlechte Abgrenzbarkeit.

Meist werden aber erst Spätsymptome, die durch Invasion der Umgebung hervorgerufen werden, als eindeutig maligne angeführt: Heiserkeit und Stimmbandlähmung (SHIMAOKA et al. 1962, FOWLER et al. 1961, WALT et al. 1957b, MAJARAKIS et al. 1953, FRAZELL UND FOOTE 1949, PEMBERTON 1939), Hämoptysen (GRIMES und BELL 1948), Verlust der Schluckverschieblichkeit (KEIDERLING et al. 1964, SHIMAOKA et al.1962) und cervikale Lymphknotenmetastasen (WAHNER et al. 1966, KEIDERLING et al. 1964, SHIMAOKA et al. 1962, HAYLES et al. 1960).

Es wird auf die Abhängigkeit der Symptome vom Alter des Patienten (BUCKWALTER 1961, HAYLES et al. 1960) und von der Histologie des Schilddrüsen-Malignoms hingewiesen (WAHNER

et al. 1966, WOOLNER et al. 1961, WALT et al. 1957b, FRAZELL und FOOTE 1949, PEMBERTON 1939). Es entspricht den Befunden des eigenen Krankengutes (Tab. 3, S. 10a), daß die Lokalerscheinungen im Schilddrüsen-Bereich mit steigender Unreife des Tumors zunehmen. Heiserkeit als Irritation des N. recurrens fand sich nur in 4% der Fälle mit differenzierten Carcinomen (Gruppe I); in Gruppe II mit soliden Tumoranteilen trat dies Symptom bereits in 15% der Fälle auf, unter den anaplastischen Carcinomen in 29% und unter den Sarkomen, trotz ihrer kurzen Anamnese, in 33%. Auch die Patientin mit dem aggressiven plattenepithelialen Schilddrüsen-Carcinom klagte bei Aufnahme über Heiserkeit. Blutiger Auswurf, als Zeichen der Trachealwandinvasion, wurde nur in einem Fall angegeben, bezeichnenderweise von einer Patientin mit anaplastischem Carcinom.

Bei den differenzierten Formen mit dem unauffälligen, langsamen Wachstum des Primärtumors sind häufig Metastasen erstes Symptom der Erkrankung: Lungen und/oder Lymphknotenmetastasen beim papillären Carcinom, besonders bei Jugendlichen, Knochenmetastasen beim follikulären Carcinom. Bei 33% der eigenen papillären Carcinome waren präoperativ Lymphknoten gefunden worden (WOOLNER et al. 1960: 58%), in einem Fall einer 24jährigen Patientin zusammen mit röntgenologisch nachgewiesenen Lungenmetastasen; bei 4 Patientinnen mit follikulären Carcinomen und 3 weiteren aus der Gruppe II hatten Fernmetastasen die ersten Symptome verursacht. 6 von ihnen wiesen Knochenmetastasen auf, in einem Fall war über ein Jahr ein Lungenherd beobachtet worden. Für die seltenen amyloidhaltigen Tumoren ist ein früher Lymphknotenbefall cha-

rakteristisch (WOOLNER et al. 1961). Dem entsprach der Patient der Gruppe VI, bei dem Lymphknotenvergrößerungen das erste Zeichen seiner Erkrankung waren.

B. Histologie und Verlauf

Im Vergleich mit den Prozentzahlen der Literatur scheinen im eigenen Krankengut die undifferenzierten Formen stärker vertreten zu sein, als im Verhältnis zu den differenzierten zu erwarten wäre (Tab. 1, S. 5a). Oft werden allerdings von den Autoren die Schilddrüsen-Sarkome in den Statistiken nicht mitberücksichtigt (WAHNER et al. 1966, KEARNS et al. 1961, WINSHIP und ROSVOLL 1961, WOOLNER et al. 1960, FRAZELL und FOOTE 1949).

Als Charakteristika des papillären Carcinoms (WAHNER et al. 1966, WOOLNER et al. 1960 und 1961, FRAZELL und FOOTE 1958, CRILE und HAZARD 1953, BEAHRS und JUDD 1951, FRANTZ et al. 1950, PEMBERTON 1939) werden die langsame Entwicklung des Carcinoms angegeben und seine frühzeitige Metastasierung in die Lymphknoten, die vor allem bei Kindern zu kompakten Knoten heranwachsen können bei kaum tastbarem kleinen Primärtumor in der Schilddrüse, ein Befund, der durch Fehlinterpretation als "lateral aberrierende Struma" bezeichnet wurde (FRANTZ et al. 1942). Die Tendenz zur Lungenmetastasierung ist altersabhängig (WOOLNER et al. 1961). Oft kommen schon Kinder mit feinflockiger Lungenverschattung zur Aufnahme, die bei gleichzeitig beobachteten Lymphknotenschwellungen früher häufig als Tuberkulose verkannt wurden (WINSHIP und ROSVOLL 1961, WOOLNER et al. 1960, CRILE 1957b, THOENIES und MÜLLER 1957). Auch die oben erwähnte Berliner Patientin kam unter dieser Fehldiagnose in die Kinik.

Ein weiteres Charakteristikum der papillären Carcinome sind die Psammomkörperchen, zwiebelschalenförmig angeordnete, basophile Gebilde, die sich in einer Häufigkeit bis zu 60% in oder bis zu 1 cm entfernt von papillären Carcinomen und in deren Metastasen finden. Wesentlich seltener kommen sie auch bei anderen Schilddrüsen-Carcinomarten vor, jedoch kaum jemals (weniger als 1/2‰), ohne daß gleichzeitig ein Schilddrüsen-Malignom besteht (KLINCK und WINSHIP 1959). Im vorliegenden Krankengut wurden Psammomkörperchen lediglich bei einem rein papillären Carcinom beschrieben.

Eine weitere Besonderheit vor allem der papillären Schilddrüsen-Carcinome ist die Multizentrizität der Carcinomfoci in einem oder beiden Schilddrüsen-Lappen. Sie wird als intrathyreoidale Metastasierung auf dem Lymphweg gedeutet (COPE, zit. bei SLOAN 1954) oder als primär multizentrische Entstehung (BLACK et al. 1960). Den routinemäßig gefundenen Fällen mit Multizentrizität in 1% (FRAZELL und FOOTE 1958) bis 12% (BLACK et al. 1960, BEAHRS und WOOLNER 1959) stehen Zahlen von 60% (WAHNER et al. 1966) bis 88% (CLARK et al. 1959) bei gezielter Suche in totalexstirpierten Schilddrüsen entgegen. Im eigenen Krankengut wurde bei 4 Patienten (7,5% der Operierten) Multizentrizität beschrieben: bei einem papillär-follikulären, einem papillär-soliden, einem rein follikulären und dem papillär-plattenepithelialen Carcinom. Die von SLOAN (1954) mitgeteilte Bevorzugung der jüngeren Patienten traf hier nicht zu. Es handelte sich um Patienten, die bei Operation 36, 55, 59 und 62 Jahre alt waren.

Oft wird die gute Prognose des rein papillären Carcinoms be-

tont (WOOLNER et al. 1960, CRILE 1956), die auch mit 100% 5-Jahres-Überlebensrate im eigenen Material bestätigt werden kann (Tab. 19 und 20, S. 25 a und b). Allerdings neigen die papillären Carcinome zu Spätrezidiven (KEARNS et al. 1961, WOOLNER et al. 1960 und 1961). Im Berliner Material wurden 3 Rezidive verzeichnet, 1, 4 und 5 Jahre nach der ersten Operation. Aber die Prognose ist selbst bei mehrfachen Rezidiven nicht schlecht (CRILE et al. 1959 und 1964). SILLIPHANT et al. (1964) fanden jedoch, daß immerhin 16% der Patienten, deren Tod durch ihr Schilddrüsen-Carcinom bedingt war, an einem papillären Carcinom ad exitum gekommen waren.

Das follikuläre Carcinom betrifft vorwiegend das mittlere Lebensalter (SLOAN 1954). Da es lokal kaum invasiv wächst (WOOLNER et al. 1961), nur in den seltenen Fällen, in denen es bei Jugendlichen beobachtet wird, in die Lymphknoten metastasiert (SLOAN 1954), aber frühzeitig zu Metastasierung via Blutstrom in das Skeletsystem neigt, machen häufig erst Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen auf seine Existenz aufmerksam (WOOLNER et al. 1961, SLOAN 1954, BEAHRS und JUDD 1951, FRAZELL und FOOTE 1949, PEMBERTON 1939). Lungenmetastasen sollen erst im späteren Verlauf auftreten (WOOLNER et al. 1961, FRANTZ et al. 1950).
Atypischerweise war bei einer der Berliner Patientinnen mit später nachgewiesenem follikulären Carcinom ein langsam wachsender Lungenherd erstes Anzeichen der carcinomatösen Erkrankung. Die übrigen 6 Patienten der histologischen Gruppen I und II, bei denen Metastasen das erste Krankheitssymptom -in diesen Fällen Knochenmetastasen- darstellten, hatten rein follikuläre (n=3) oder follikulär-solide (n=3) Carcinome.

In 2 Fällen begann die Anamnese mit Entfernung eines "Atheroms" am Kopf, das beide Male bei der histologischen Untersuchung als metastatisches Schilddrüsen-Adenom mit soliden Anteilen bezeichnet wurde. In den übrigen Fällen machten Schmerzen im Bereich des knöchernen Beckens (n=3) bzw. eine pathologische Femurschaftfraktur (n=1) auf den malignen Prozeß aufmerksam.
Lymphknotenbeteiligung wurde bei keinem der 6 rein follikulären Carcinome, die metastasiert hatten, intra vitam gefunden (s. auch HAZARD und KENYON 1954). Lediglich in 2 Fällen, bei denen die follikulären Carcinome zu sarkomatösen Formen entdifferenzierten, wurde bei Sektion auch ein Befall der cervikalen und hilären bzw. paraaortalen und iliakalen Lymphknoten nachgewiesen.

Bei den gemischten Formen der Gruppe II wurden jedoch in 3 Fällen intra operationem Lymphknotenmetastasen entdeckt. Einer dieser 3 Patienten bekam im weiteren Krankheitsverlauf, 2 1/2 Jahre nach der Operation, eine intraokuläre Metastase, die zur Ablatio retinae führte. Nach positivem Radiophosphortest (Radiojod wurde nicht gespeichert) wurde der Bulbus oculi enukleiert, und eine kleine Metastase eines Adenocarcinoms histologisch verifiziert. Dies ist der einzige Fall einer Metastase, die zu Lebzeiten außerhalb von Lunge, Skeletsystem und Lymphknoten im Berliner Krankengut gefunden wurde. Trotz der ungewöhnlichen Lokalisation muß die Herkunft aus der Schilddrüse angenommen werden wegen der Ähnlichkeit des histologischen Bildes von Metastase und Primärtumor, der als follikulär-solide klassifiziert wurde. 2 Fälle von intraokulären Metastasen bei papillären Carcinomen

wurden auch von FRAZELL und FOOTE (1949) beschrieben.
Beim follikulären Carcinom sollen Lungenherde nur bei multipler Knochenmetastasierung vorkommen (MALOOF et al. 1956). Dies trifft auch bei 6 der eigenen Patienten aus den histologischen Gruppen Ic und II zu; 5 jedoch wiesen nur eine solitäre Knochenmetastase bei gleichzeitigem Lungenbefall auf. Insgesamt war in 3 Fällen die Lungenmetastasierung entgegen der oben angegebenen Regel zuerst beobachtet worden.
Die Prognose des follikulären Schilddrüsen-Carcinoms ist weniger günstig als die des papillären (BUCKWALTER 1969, WIELAND et al. 1967, WOOLNER et al. 1961). Das eigene Material ergibt eine 5-Jahres-Uberlebensrate von 67% für die rein follikulären Carcinome, 51% für die Patienten der Gruppe II (BUCKWALTER 1969: 42%), vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an gerechnet(Tab. 19 und 20, S. 25 a und b).

Beim anaplastischen Carcinom stehen in der Symptomatik die lokalen Erscheinungen im Schilddrüsen-Bereich im Vordergrund, verursacht durch das schnelle infiltrative Wachstum in die Umgebung (WOOLNER et al. 1960, WALT et al. 1957 a, PEMBERTON 1939). Oft finden sich bei der Erstuntersuchung bereits große Tumoren am Hals, die zu Kompression von Oesophagus und Trachea führten (FRAZELL und FOOTE 1949). Im vorliegenden Krankengut wurde von 6 Patientinnen der Gruppe III schnelles Knotenwachstum angegeben, 4 von ihnen starben kurze Zeit nach der Operation (7 Tage bis 7 Monate postoperativ). Aber auch die Prognose der 7 Patienten, bei denen das Wachstum langsamer abgelaufen war, erwies sich postoperativ als nicht wesentlich günstiger: 4 von ihnen starben 5 Monate bis 2 Jahre nach der Operation. Betrachtet man dagegen die

Zeit vom Beginn des letzten Wachstumsschubes an, der als Carcinomwachstum angesehen werden muß, dann zeigt sich die ungünstigere Prognose der Carcinome mit starker Wachstumstendenz. Die Überlebenszeit dieser Patienten liegt bei durchschnittlich 2 Jahren gegenüber 4 1/2 Jahren bei denen mit langsam gewachsenen anaplastischen Carcinomen. Da letztere aber später zur Behandlung kamen als die Patienten mit auffälliger Veränderung des Halsumfanges, waren die Heilungschancen nicht wesentlich besser als in den Fällen mit rascher Größenzunahme. Nach WIELAND et al. (1967) hängt die Prognose entscheidend vom Stadium der Erkrankung bei Beginn der Behandlung ab. Nur 4 der 14 Patienten der Gruppe III kamen im Carcinomstadium 1 zur Aufnahme, 7 in Stadium 2 b und c und in 3 Fällen ließen sich schon Fernmetastasen nachweisen (Tab. 12, S. 13 b).

Die Rezidivhäufigkeit geben KEARNS et al. (1961) mit 20% ihrer anaplastischen Carcinome an. Dem stehen 36% im eigenen Krankengut gegenüber bzw. 50%, wenn nur die operierten Fälle berücksichtigt wurden.

Allgemein wird die Prognose der anaplastischen Carcinome ungünstig beurteilt. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird zwischen 0 und 10% angegeben (BORST 1966, BUCKWALTER 1961, BEAHRS und JUDD 1951). Im Berliner Krankengut lag sie mit 18,2% für die Carcinome der Gruppe III günstiger. Aber auch WIELAND et al. (1967) kamen unter Berücksichtigung der strahlentherapeutischen Erfolge auf 19% 5-Jahres-Überlebensrate für ihre Patienten mit anaplastischen Carcinomen und Sarkomen.

In der Literatur werden bei den primären Schilddrüsen-Sarkomen Lympho-, Reticulumzell- und Spindelzell-Sarkome un-

terschieden (WIELAND et al. 1967, WALT et al. 1957 a, WINSHIP und GREENE 1955, BEAHRS und JUDD 1951). Charakteristisch für alle Formen ist eine rasche Größenzunahme und Konsistenzvermehrung des Tumors (WALT et al. 1957 b, WINSHIP und GREENE 1955), Nur bei 3 der eigenen Patienten hatte die Anamnese der Struma maligna vor Aufnahme in die Klinik ein halbes Jahr gedauert, bei den übrigen 6 Patienten 8 Tage bis 3 Monate. In allen Fällen hatte sich in dieser relativ kurzen Zeit eine große derbe oder harte Struma entwickelt, die deutliche Kompressionserscheinungen verursachte (s. auch FRAZELL und FOOTE 1949, WINSHIP und GREENE 1955).

WINSHIP und GREENE betonen den Einfluß, den Früherkennung und prompte Therapie auf die Uberlebenschance bei Schilddrüsen-Sarkomen haben sollen. Im Krankengut von WALT et al. (1957 a) erscheint die Prognose wesentlich abhängig vom Sarkomtyp: Hier zeigten die Fälle mit Lymphosarkom eine bessere Prognose als die Reticulumzellsarkome. WIELAND et al. (1967) halten dagegen die Spindelzellsarkome für die am besten (strahlen-)-therapeutisch beeinflußbaren Sarkome. Im eigenen Krankengut sind jedoch die beiden Uberlebenden Träger von Reticulumzellsarkomen. Ihre postoperative Beobachtungszeit beträgt 2 bzw. 4 1/2 Jahre.

Die übrigen 7 Sarkompatienten sind verstorben. In 4 Fällen waren schon präoperativ Lungenmetastasen entdeckt worden; bei den beiden Autopsien fanden sich zusätzliche Lymphknoten- und Myocardmetastasen (s. auch WALT et al. 1957 b). In 2 weiteren Fällen konnte bei der Sektion -14 Tage postoperativ- kein Tumorgewebe mehr nachgewiesen werden. Beim 7. Fall

-einem Spindelzell- und faserbildenden Sarkom- deckte die Sektion -5 Tage nach der Operation- die Arrosion einer Art. carotis auf. Es konnten weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen festgestellt werden.

Zum metaplastischen plattenepithelialen Carcinom, dem "squamous epithelioma" des amerikanischen Schrifttums, finden sich nur spärliche Literaturhinweise. PEMBERTON (1939) beschrieb lediglich 4 Fälle unter 517 Schilddrüsen-Carcinomen. Alle 4 starben innerhalb eines Jahres nach der Operation. Entsprechend kurze Zeiten werden auch von BEAHRS und JUDD (1951) angegeben. Bei der Patientin des Berliner Krankengutes waren seit 2 Monaten eine erneute Vergrößerung ihrer Struma, Heiserkeit und Kompressionssymptome aufgetreten. Der Tumor, der sich scintigraphisch als kalt erwies, hatte zu einer Umsatzbeschleunigung in der Restschilddrüse geführt. Bei der Operation wurde -wie erwartet- Kontinuitätsausbreitung in die Schilddrüsen-Umgebung gefunden. Die histologische Untersuchung ergab ein teils plattenepitheliales, teils papilläres Carcinom der Schilddrüse mit rein plattenepithelialen Lymphknotenmetastasen. Trotz postoperativer Bestrahlung (7 500 ROD) entwickelte sich nach 3 Monaten ein Rezidiv. Bei Sektion -einen Monat später- fanden sich ein großes Rezidiv und Metastasen in Niere, Nebennierenrinde und Myocard, alle mit dem gleichen histologischen Bau wie der Primärtumor.

Selten werden Schilddrüsen-Tumoren mit Amyloidablagerung im Stroma gefunden. BRANDENBURG (1954) beschrieb einen Fall und versuchte, durch Verteilung des Amyloids seine Entstehung zu erklären. 1959 stellten HAZARD et al. diesen Carcinomtyp an-

hand von 21 Fällen dar: Es findet sich verschieden viel Amyloid im Stroma. Im histologischen Bau erinnert der Tumor an ein anaplastisches Carcinom, ist jedoch prognostisch günstiger (WIELAND et al. 1967: 5-Jahres-Überlebensrate 36%; WOOLNER et al. 1961: 75,6%, 10-Jahres-Überlebensrate 61,3%). Häufig besteht ein Lymphknotenbefall (HAZARD et al. 48%). Diese Tumoren und ihre Metastasen speichern kein radioaktives Jod.

MILHAUD et al. (1969) halten die parafollikulären Zellen der Schilddrüse für den Ausgangsort dieser Carcinomart. Sie fanden 100fach mehr Calcitonin in diesen Tumoren als in normalem Schilddrüsen-Gewebe. Im Serum von 6 Patienten mit solchen Carcinomen stellten sie eine beträchtliche Calcitoninerhöhung fest. WOOLNER et al. (1961) sahen häufig Calcifikationsflecken im Tumorgewebe.

Bei einem Patienten im vorliegenden Krankengut wurde anhand einer Lymphknotenexcision zuerst die Diagnose eines soliden metastatischen Lymphknotencarcinoms gestellt, erst 3 Jahre später nach einer erneuten Probeexcision die eines undifferenzierten Schilddrüsen-Carcinoms mit starker Amyloidablagerung. Diese Diagnose bestätigte sich im Schilddrüsen-Präparat der Operation, die aber wegen der bereits bestehenden Infiltration in die Umgebung nicht mehr radikal durchführbar war. Nach Telecobalt- und mit Hormontherapie geht es dem Patienten am Ende der Beobachtungszeit -1 1/2 Jahre nach der Schilddrüsen-Operation- trotz eines zwischenzeitlich aufgetretenen Rezidivs gut und demonstriert damit die relativ günstige Prognose dieser Carcinomart.

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang eine Patientin mit

follikulärem Carcinom und jodspeichernden Metastasen in der Lunge und Schädelkalotte. Bei der Sektion wurde in beiden Schilddrüsen-Lappen ein undifferenziertes Carcinom mit amyloidhaltiger Zwischensubstanz gefunden, das zu Kontinuitätsausbreitung in die Umgebung und multiplen Lymphknotenmetastasen geführt hatte. Diese hatten im Ganzkörperscintigramm kurz vor dem Tode der Patientin keine Jodspeicherung gezeigt (s. auch MILHAUD et al. 1969, BRANDENBURG 1954). Die übrigen, bis zuletzt jodspeichernden Metastasen waren amyloidfrei. Ob ein Übergang zwischen beiden Carcinomgruppen möglich ist oder ob es sich hier um ein zweites Schilddrüsen-Carcinom handelte, ist ungeklärt.

Die Häufigkeit von neben dem Schilddrüsen-Carcinom gleichzeitig bestehenden Zweittumoren wird unterschiedlich angegeben. Meist werden nur Einzelfälle erwähnt: z.B. ein gleichzeitig festgestelltes Phäochromocytom (HAYLES et al. 1960) und ein Rectumcarcinom (RAVENTOS et al. 1962). FRAZELL und FOOTE (1958) geben Doppelmalignome in 6,6% ihrer 393 Fälle an mit der Hauptlokalisation in den Mammae (n=6) sowie in Rectum und Colon (n=3). Sie beschreiben auch 2 Fälle mit Leukämie. Auch SILLIPHANT et al. (1964) betonen die Häufigkeit von gleichzeitig bestehenden Zweittumoren bzw. Leukämien. In ihrem Sektionsgut von 193 Fällen mit Schilddrüsen-Carcinom fanden sie in 22% weitere Primärtumoren. POCHIN (1969) zeigt, daß gegenüber einer Vergleichsbevölkerung die Zahl an Leukämien und anderen Carcinomarten bei Schilddrüsen-Malignompatienten überwiegt. Eine Signifikanz ließ sich jedoch nicht errechnen. Im eigenen Krankengut fanden sich nur 2 Fälle mit histologisch gesichertem Zweittumor (entspricht

2,8%): ein Epipharynxtumor und ein chromophobes Adenom der Hypophyse.

Bei der Relation zwischen Histologie und Prognose wird in der Literatur oft pauschal die Gruppe der differenzierten den nicht differenzierten Malignomen gegenübergestellt (THOMAS 1968, KEARNS et al. 1961) bzw. die papillären den nicht papillären (MUSTACCHI und CUTLER 1960, CRILE und HAZARD 1953) und auf die deutlich unterschiedlichen Überlebensraten hingewiesen. Dieser Gruppenkontrast läßt sich auch im eigenen Krankengut finden (Tab. 19 und 20, S. 25 a und b).

Geschlechtsverteilung und Prognose: In der Literatur wird die Geschlechtsverteilung der Struma maligna am häufigsten mit ♀ : ♂ wie 3 : 1 angegeben (EISENBERG 1969, WIELAND et al. 1967, GLASS et al. 1960, MUSTACCHI und CUTLER 1960, MAJARAKIS et al. 1953). Angaben mit einem höheren Prozentsatz an Männern stammen z.T. aus Endemiegebieten (KIND 1966, WAHNER et al. 1966). Manche Autoren gliedern weiter nach der Histologie auf und treffen dann im allgemeinen bei den undifferenzierten Carcinomen eine höhere Beteiligung der Männer an (WAHNER et al. 1966, WOOLNER et al. 1961, FRAZELL und FOOTE 1949) bis zu einem Verhältnis von 1:1. Unter den follikulären Carcinomen dagegen sahen FRAZELL und FOOTE ein 19faches Überwiegen der Frauen.

Nur bei SURRIDGE und KROGER (1961) fand sich im Gesamtkrankengut ein Verhältnis von ♀ : ♂ = 7 : 1, das der Zusammensetzung im eigenen Material entspricht. Die in der Literatur angegebene schlechtere Prognose mit signifikant kürzeren Überlebenszeiten für die männlichen Patienten (BUCKWALTER 1969,

SILLIPHANT et al. 1964, MUSTACCHI und CUTLER 1960, FRAZELL und FOOTE 1958) kann mit dem eigenen Krankengut nicht belegt werden. Unter den 25 Verstorbenen war nur ein Mann, ein Sarkompatient (Tab. 18 - 20, S. 24 a, 25 a und b).

Histologie und Alter: Viele Autoren weisen auf den Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem Reifegrad des histologischen Bildes hin (KIND 1966, WAHNER et al. 1966, HIRABAYASHI und LINDSAY 1961, KEARNS et al. 1961, WOOLNER et al. 1961, BEAHRS und JUDD 1951, FRAZELL und FOOTE 1949) im Sinne einer Bevorzugung der höheren Altersklassen in den Gruppen der anaplastischen Carcinome und Sarkome. Das Durchschnittsalter wird für die Patienten mit unreifen Formen 10 bis 20 Jahre höher angegeben als für die mit differenzierten Carcinomen (KIND 1966, KEARNS et al. 1961, BEAHRS und JUDD 1951, FRAZELL und FOOTE 1949).
Im vorliegenden Krankengutliegt zwischen dem Durchschnittsalter der Patienten mit papillärem Carcinom und dem der Sarkomträger eine Differenz von 25 Jahren(Tab. 2, S. 6 a). Es zeigt sich ein deutlicher Altersanstieg zwischen den Gruppen II und III, d.h. den Formen mit differenzierten Anteilen neben soliden undifferenzierten,und den vollständig anaplastischen Carcinomen. Aber noch innerhalb der Gruppe III fanden sich von 14 Patienten 3, die jünger als 50 Jahre waren (im Gegensatz zu WAHNER et al. 1966); unter den differenzierten waren dagegen 12 von 26 jünger als 50 Jahre. Die Sarkompatienten hatten jedoch alle das 5. Dezennium bei Manifestation ihres malignen Prozesses überschritten.

Der Prozentsatz der Fälle mit präexistenter Struma, in der

sich das Neoplasma entwickelt und durch eine Strumavergrößerung manifestiert, ist in der Literatur erklärlicherweise vom Grad der "Kropfverseuchung" der Gegend abhängig, aus der die einzelnen Autoren ihr Krankengut beziehen. Die Angaben schwanken zwischen 29 und 99%: SLOAN (1954) 29%, v.LESSEN et al. (1966) 50%, WAHNER et al. (1966) 58 - 95%, FRAZELL und FOOTE (1949) 74%, WOOLNER et al. (1961) 90%, KEIDERLING et al. (1964) 99%. In Berlin, wo die Struma nicht endemisch verbreitet ist, wiesen 50% der Malignompatienten einen präexistenten Kropf auf. Der Anteil der Frauen unter den Kropfträgern ist relativ noch stärker ausgeprägt als unter den Schilddrüsen-Neoplasmen. Auch diese Tatsache entspricht den Angaben in der Literatur, wobei der Anteil der weiblichen Kropfträger noch 2 bis 4 Mal häufiger im Verhältnis zu den männlichen ist, verglichen mit der Verteilung unter den Carcinompatienten (KIND 1966, PEMBERTON 1939).

C. Diagnostik

Betrachtet man den Befund, der sich bei der manuellen Untersuchung bot, so wurden Zahl, Lage, Größe und Konsistenz der Knotenbildungen (Neoplasmen) berücksichtigt (Tab. 7 und 8, S. 11 b und c). Den Ergebnissen von THIEMANN (1966) entsprechend ließen sich im eigenen Krankengut in 87% ein einzelner, in 13% mehrere Knoten palpieren. Die starke Bevorzugung des rechten Schilddrüsen-Lappens, die WOOLNER et al. (1960, 1961) angaben, lag im Berliner Material nicht vor. Hier war die linke Seite wenig, aber nicht signifikant stärker betroffen. Die steigende durchschnittliche Knotengröße mit zunehmender Unreife der Histologie läßt sich aus den Tabellen von WAHNER et al. (1966) und FRAZELL und FOOTE (1949) ablesen. Die

eigenen Befunde stimmen damit überein. Es fanden sich unter den differenzierten Malignomen noch 59% neoplastische Noduli, die als klein oder mittelgroß klassifiziert wurden, unter den anaplastischen noch 25% und unter den Sarkomen nur große Tumoren, die eine ganze Schilddrüsen-Seite oder die ganze Thyreoidea vergrößert hatten.
FRAZELL und FOOTE (1958) weisen darauf hin, daß bei retrospektiver Sicht die Patienten, die an ihrem papillären Schilddrüsen-Carcinom starben, bei der Erstuntersuchung große Tumoren aufgewiesen hatten. Dieser Befund läßt sich auch auf die Übersicht über das gesamte vorliegende Krankengut ausdehnen: bei der ersten Palpation wurden bei den Patienten, die an ihrem Schilddrüsen-Malignom starben, mehr als doppelt so oft große Tumoren gefunden wie bei den Überlebenden.
Die Konsistenz der Neoplasmen wird im allgemeinen als fest oder hart beschrieben (HAZARD et al. 1959, WALT et al. 1957 a, SLOAN 1954). SLOAN fand eine Altersabhängigkeit der dichteren Konsistenzen im Sinne einer zunehmenden Konsistenz mit steigendem Alter. Auch im eigenen Krankengut, in dem 85% aller Knoten als derb bis hart beschrieben wurden, ließ sich eine gewisse Altersabhängigkeit feststellen: unter den Patienten, die z.Z. der palpatorischen Untersuchung älter als 50 Jahre waren, fanden sich in 90% derbe bzw. harte Knoten, bei den Patienten unter 50 Jahre dagegen nur in 79%. Ebenso zeigte sich eine Relation zur Histologie, d.h. zunehmende Härte bei steigender Entdifferenzierung.

Auf die Bedeutung des Radiojodfunktionstestes bei der Diagnostik der Schilddrüsen-Neoplasmen wird in neueren Arbeiten hingewiesen (THIEMANN 1966, VANOTTI et al. 1965, KEIDERLING

et al. 1964). Selten wird eine ausgeprägte Hypothyreose bei Schilddrüsen-Malignompatienten gefunden (GLASS et al. 1960, PEMBERTON 1939). Meist liegt klinisch eine Euthyreose vor (WAHNER et al. 1966, PEMBERTON 1939), die sich im Funktionstest allerdings oft als Umsatzbeschleunigung erweist (THIEMANN 1966). Diese ist einmal bedingt durch die Verkleinerung des Jodpools nach Destruktion von normalem (und in jedem Falle funktionstüchtigen) Schilddrüsen-Gewebe durch das Malignom und zum anderen Ausdruck der verkürzten Umsatzzeit im Tumorgewebe selbst (THIEMANN 1966). Eine solche Umsatzbeschleunigung zeigten 22% der eigenen Patienten, mit ansteigender Häufigkeit in den Gruppen I bis III.

Schilddrüsen-Scintigramm: Außer wenn es sich um Tumoren unter 1 - 2 cm handelt (THIEMANN 1966, OESER et al. 1965, DISCHE 1964, SHIMAOKA und SOKAL 1964) oder um diffuse Infiltration der Thyreoidea durch das tumoröse Gewebe, läßt sich fast jedes Schilddrüsen-Malignom im Scintigramm darstellen. Es wird als "kalter Knoten" bezeichnet, wenn ein "umschriebener Ausfall von aktiv speicherndem Gewebe" (SINNER 1963) an der Stelle des getasteten Knotens zur Abbildung kommt (BÖRNER et al. 1965). Die Carcinomrate im kalten Knoten wird mit 10 - 44% angegeben (FREYSCHMIDT et al. 1967, BÖRNER et al. 1965, SHIMAOKA und SOKAL 1964, SINNER 1964, FARSCHIDPUR 1964, ERNST und STEPHAN 1962) und soll mit zunehmendem Alter ansteigen (BÖRNER et al. 1965).
In "warmen Knoten" ist die Carcinomrate niedriger (SHIMAOKA und SOKAL 1964, SINNER 1963, JOHNSON und BEIERWALTES 1955). Über Carcinome in "heißen Knoten" wird nur in Einzelfällen berichtet (DISCHE 1964, BECKER et al. 1963, MOLNAR et al. 1958).

THIEMANN (1966) legt dar, daß aus dem Scintigramm zusammen mit dem Ergebnis des Radiojodfunktionstestes eine präoperative Carcinomwahrscheinlichkeit von 61% erreicht werden kann. Im eigenen Untersuchungsgut (Tab. 10, S. 12 b) zeigten sich in 62% der Scintigramme lediglich ein, in 15% mehrere nicht speichernde Bezirke (bei JOHNSON und BEIERWALTES (1955) in 71% solitäre , in 29% multiple kalte Knoten). In 3 der eigenen Scintigramme stellten sich keine Speicherausfälle dar. Es handelte sich in diesen Fällen um ein papilläres bzw. ein undifferenziertes Carcinom unter der nachweisbaren Mindestgröße und um ein diffus ausgedehntes Schilddrüsen-Sarkom.

D. Therapie

Unter den Therapiemaßnahmen steht die Operation an erster Stelle. Auf ihre Bedeutung zur schnellen und weitgehenden Tumorentfernung wird allgemein hingewiesen (BORST 1966, v.LESSEN et al. 1966, BÖRNER et al. 1965, ERNST und STEPHAN 1962, HIRABAYASHI und LINDSAY 1961, WOOLNER et al. 1961, Black et al. 1960, GLASS et al. 1960, CRILE et al. 1959, FRAZELL und FOOTE 1958 u. 1949, CRILE 1957 b, WALT et al. 1957 a, CATTELL und CALCOCK 1953, CRILE und HAZARD 1953, MAJARAKIS et al. 1953). 30% der operablen Patienten im eigenen Krankengut wurden einer "totalen Strumektomie" unterzogen (Tab. 11, S. 13 a). Bei den übrigen Patienten waren die Eingriffe weniger radikal.

Die Stellung zur "neck dissection" ist in der Literatur nicht einheitlich. Nur wenige Autoren befürworten die routinemäßigen radikalen Lymphknotenoperationen (FRAZELL und FOOTE 1958, CATTELL und CALCOCK 1953). Meist wird bei Verdacht auf Lymphknotenbefall eine weniger eingreifende modifizierte Methode vorgezogen (BLACKBURN 1969, BUCKWALTER 1969, BORST 1966,

WOOLNER et al. 1961, CRILE 1957 b, CRILE und HAZARD 1953), da der Krankheitsverlauf erwiesenermaßen von der Histologie des Tumors und dem Alter des Patienten stärker abhängt als von dem Grad der Radikalität des Eingriffs (BLACKBURN 1969, BUCKWALTER 1969). Außerdem fanden sich auch bei chirurgischerseits als radikal angesehenen Strumektomien in fast allen Fällen im Kontrollscintigramm Schilddrüsen-Reste (SCHEER 1965, CATZ et al. 1959b). Durch Radiojodresektion sind sie einfacher und schonender zu entfernen als durch operative Nachresektion (GLASS et al. 1960, CATZ et al. 1959 b, DOBYNS und MALOOF 1951). Die Radiojodresektion wurde im eigenen Krankengut bei 39 Patienten unternommen, bei 16 von ihnen im Rahmen der Radiojodtherapie bei speichernden Metastasen.
Nur von wenigen Autoren wird das Carcinomstadium des Patientengutes bei der Operation angeführt (FOWLER et al. 1961, HIRABAYASHI und LINDSAY 1961). Meist beschränkt sich die Aussage auf den Prozentsatz der Inoperabilität, der zwischen 16 und 70% angegeben wird (v. LESSEN et al. 1966, KLEIN et al. 1961, BEAHRS und WOOLNER 1959, SOKAL 1959). Im Vergleich zu den Zahlen von FOWLER et al. (1961: 3,8%) sowie HIRABAYASHI und LINDSAY (1961: 6,1%) zeigt sich im eigenen Krankengut mit 24,3% ein höherer Prozentsatz an Patienten mit Fernmetastasen z.Z. der Operation; wie bereits erwähnt sind hier die anaplastischen Carcinome und Sarkome relativ stärker vertreten.

Strahlentherapie mit Röntgen und/oder Telecobalt wird präoperativ nur in Einzelfällen angewandt (WIELAND et al. 1967, BORST 1966, GLASS et al. 1960). Postoperative Bestrahlung wird fast generell propagiert (WIELAND et al. 1967, BORST 1966,

FRAZELL und FOOTE 1958 und 1949, CATTELL und CALCOCK 1953, PEMBERTON 1939). Alleinige Strahlentherapie bei inoperablen Malignomen, die für eine Radiojodtherapie nicht in Frage kommen, ist obligat (BORST 1966, FOWLER et al. 1961, FRAZELL und FOOTE 1958). Im eigenen Krankengut wurde eine Strahlentherapie bei 66% der Patienten angewandt. In 15 Fällen ging keine Operation voraus, wenn es sich um alte Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit ausgedehnten Tumoren handelte (aus den Gruppen I a, III und IV), oder es wurden Metastasen bestrahlt vor Nachweis der Jodspeicherfähigkeit bzw. zusätzlich zur J^{131}-Therapie, wenn diese ungenügenden Erfolg zeigte (Patienten der Gruppen I c und II; Tab. 14, S.15 a).

Radioaktives Jod (J^{131}): Die differenzierten Schilddrüsen-Tumoren mit ihren Metastasen bieten durch ihre selektive Konzentrationsfähigkeit des Jods eine einzigartige Möglichkeit der Carcinomtherapie. Durch die Anreicherung des radioaktiven Jods kommt es im Idealfall zum "Selbstmord des Tumors und seiner Metastasen" (SINNER 1963).

Die erste Untersuchung eines Schilddrüsen-Carcinoms und seiner stoffwechselaktiven Metastasen mit J^{131} veröffentlichten KESTON et al. 1942. Über den Einsatz von J^{131} als Therapeutikum im Fall jodspeichernder Metastasen berichteten erstmalig SEIDLIN und MARINELLI 1945. Es handelte sich um einen Patienten, bei dem durch die Hormonproduktion der Metastasen eine Hyperthyreose induziert worden war. Der Erfolg des Radiojods zeigte sich darin, daß die Euthyreose wieder erreicht wurde bei gleichzeitiger Größenabnahme der Metastasen. (Vorausgegangen war 15 Jahre früher eine totale Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsen-Carcinoms).

Damit allein durch Metastasenfunktion eine Hyperthyreose ausgelöst werden kann, ist -wie CUNNINGHAM et al. (1955) berechneten- etwa 3 kg stoffwechselaktives Tumorgewebe erforderlich. Diese Angaben bestätigen sich auch im Material von STUDER et al. (1961). Weitere Fälle von Hyperthyreose durch hormonproduzierende Metastasen beobachteten GINSBURG et al. (1963), STORAASLI und KING (1956) und EGMARK et al. (1953). LEMARCHAND-BERAUD et al. (1969) gaben bekannt, daß in einigen Fällen von metastasen-induzierter Hyperthyreose LATS, der long-acting-thyroid-stimulator gefunden wurde.
Aufgespürt wurden jodspeichernde Metastasen früher vorwiegend durch Messung der Ausscheidung des oral applizierten J^{131} (GLASS et al. 1960, HALNAN und POCHIN 1957), später aber zuverlässiger durch das Ganzkörper-Scintigramm (TUBIANA et al. 1963, KLEINE et al. 1961, GLASS et al. 1960, CATZ et al. 1959 a, ODENTHAL 1952). Im allgemeinen ist der Nachweis einer Jodspeicherung in Metastasen schwierig bei Anwesenheit der Schilddrüse, des "Hauptabnehmers" (SINNER 1963) der Testdosis (EMRICH 1964, ROSE und KELSEY 1963, BLAHD et al. 1960, FRAZELL und FOOTE 1958, DOBYNS und MALOOF 1951, RAWSON et al. 1951).
Eine Technik zur Darstellung jodspeichernder Metastasen trotz intakter Schilddrüse und damit Früherkennung von speicherfähigen Metastasen mit Hilfe einer Bleiabschirmung der Schilddrüse geben KLEINE et al. (1961) an. Auch nach operativer Entfernung der Schilddrüse und Ausschaltung von evtl. verbliebenen Gewebsresten mit Hilfe der Radiojodnachresektion gelingt der Nachweis der Jodspeicherung in den differenzierten Metastasen nicht immer.

Während HAYLES et al. (1960) eine Suchdosis von 100 - 300 µC nach Ausschaltung der Schilddrüse für genügend hoch erachteten und auch TUBIANA et al. noch 1965 Dosen von 100 - 200 µC propagierten, wiesen CATZ et al. bereits 1959 (a) auf die Bedeutung höherer J^{131}-mengen (von mindestens 1 mC) zum erfolgreichen Aufspüren von speicherfähigen Metastasen hin. Sie führten Patienten an, bei denen z.T. erst nach therapeutischen Dosen von 25 - 100 mC in vorher negativen oder fraglichen Fällen eine deutliche Jodaufnahme in Metastasen gesehen wurde.

Im eigenen Patientengut finden sich zwei Beispiele für dies "heavy dosage scintigram". Bei beiden Patienten wurde der Versuch unternommen, in röntgenologisch gesicherten Metastasen eines unbekannten, aber als Schilddrüsen-Carcinom verdächtigen Primärtumors -bei intakter Schilddrüse- eine Jodspeicherung nachzuweisen. Mit 50 bzw. 200 µC gelang dies nicht, mit einer höheren Testdosis von 500 bzw. 1 000 µC ließ sich jedoch in beiden Fällen eine deutliche Radiojodfixation der Knochenmetastasen erkennen.

Wenn es sich um die Erkennung von geringen Ansammlungen oder feindispersem speicherfähigen metastatischen Tumorgewebe handelt, zeigt sich in manchen Fällen das Scintigramm dem Röntgenbild überlegen (O'NEILL und STENBERG 1965, ERNST und HEINE 1961, KLEINE et al. 1961, HAYLES et al. 1960, CATZ und STARR 1956). Meist sind es Lungenmetastasen, die sich als symmetrische, deutliche Fixationsbezirke über dem gesamten Thoraxbereich darstellen (O'NEILL und STENBERG 1965, HAYLES et al. 1960, CATZ und STARR 1956), seltener handelt es sich um Knochenmetastasen (ERNST und HEINE 1961). In 2 Fällen waren

jugendliche Patienten betroffen (HAYLES et al. 1960, CATZ und STARR 1956).

Im vorliegenden Krankengut findet sich ein entsprechender Befund bei einer 16jährigen Patientin (Fall 1 der Tab. 15, S. 16 a). Im Ganzkörper-Scintigramm 18 Tage nach der Schilddrüsen-Resektion zeigte sich eine deutliche homogene Speicherung über allen Lungenpartien. Die histologische Untersuchung des Operationspräparates der Schilddrüse hatte ein "papilläres Cystadenom" ergeben. In einer späteren Probeexcision aus der Lingula fand sich eine Lymphgefäßcarcinose mit papillärer Anordnung der Zellen; diese wurden für die röntgenologisch nicht nachweisbare Speicherung verantwortlich gemacht. Nach J^{131}-Therapie verringerte sich die Fixationsintensität.

Bei 3 weiteren Patienten handelte es sich um Skeletmetastasen, die sich im Scintigramm als deutliche Speicherbezirke darstellten, röntgenologisch jedoch nicht nachweisbar waren (Fälle 4, 5 und 15 der Tab. 15). In diesen Fällen kam es nach J^{131}-Therapie zum vollständigen Verschwinden der pathologischen Speicherbezirke.

Über die Relation zwischen Intensität der Jodaufnahme und histologischem Bau der Metastasen berichteten zuerst FRANTZ et al. 1944. Sie vertraten die Meinung, daß die Stärke der Jodfixation vom Gehalt an Kolloid abhinge. Andere Autoren fanden in ihrem Krankengut diese These bestätigt (BECKER et al. 1963, TUBIANA et al. 1963, BLACK et al. 1953, DOBYNS und MALOOF 1951, RAWSON et al. 1951), wiesen aber darauf hin, daß keine strenge Korrelation bestehe und die These nicht umkehrbar sei (TUBIANA et al. 1963, STORAASLI und KING 1956,

BLACK et al. 1953, DOBYNS und MALOOF 1951).
Auch kleinfollikuläre Schilddrüsen-Carcinome können in ihren Metastasen Jodaufnahme zeigen, und selbst solide Anteile schließen eine genügende Stoffwechselaktivität nicht aus (SACHATSCHIEV et al. 1966, KEIDERLING et al. 1964, CATZ et al. 1959 b, BLACK et al. 1953, EGMARK et al. 1953). Auch in rein papillären Tumoren wurde eine Speicherung beobachtet (TUBIANA et al. 1965, HAYLES et al. 1960, CATZ et al. 1959 b, CRILE 1957 a, DOBYNS und MALOOF 1951, RAWSON et al. 1951). Daß Jodfixation in papillären Carcinomen vor allem bei Kindern beobachtet wird, in follikulären dagegen hauptsächlich bei Erwachsenen, betonen FRANTZ et al. (1950).
FORBES (1955) zeigte in seinen Tierversuchen, daß die J^{131}-Aufnahme im Tumor und selbst in intaktem Schilddrüsen-Gewebe inhomogen ist, daß also zur Ausschaltung von Carcinomgewebe immer multiple Therapiedosen nötig sind. Auf die Unterschiede in der Fixationsstärke verschiedener Metastasen desselben Patienten und selbst innerhalb einer Metastase wiesen TUBIANA et al. (1963) und MALOOF et al. (1956) hin. Sie sind durch die strukturelle und funktionelle Heterogenität des Tumorgewebes bedingt.
Insgesamt wurde bei differenzierten Tumoren eine Jodaufnahme in 15 bis 78% gefunden (WIELAND et al. 1967: 15%, ENRICH 1964: 10 - 50%, SCHEER 1965: 25%, SINNER 1963: 33%, STORAASLI und KING 1956: 40 - 50%, LEMARCHAND-BERAUD et al. 1969: 60%, TUBIANA et al. 1965: 62%, CATZ et al. 1959 a im heavy dosage scintigram: 78%). Im eigenen Material fand sich eine Jodfixation in 76% der Patienten mit Metastasen aus den histologischen Gruppen I und II. 4 der Patienten mit jodspei-

chernden Metastasen hatten rein papilläre Carcinome, 2 von ihnen waren unter 20 Jahre alt, 2 über 60 Jahre bei Feststellung der Absiedlungen. Alle übrigen zeigten follikuläre Anteile in ihren Tumoren bzw. Metastasen.

Auf verschiedene Weise kann eine Stimulation zur Jodaufnahme nicht speichernder Metastasen versucht werden. Solange die Schilddrüse "arbeitet", ist keine oder nur geringe Funktion in den Metastasen zu erwarten. Nach Elimination der Schilddrüse wird die Häufigkeit der Fixation in Metastasen auf das 5fache erhöht (EMRICH 1964). Den ersten Bericht von einer Schilddrüsen-Carcinommetastase , die durch Entfernung der Schilddrüse zur Funktion (d.h. in diesem Falle zur Hormonproduktion) stimuliert wurde, veröffentlichte v. EISELSBERG 1894. DOBYNS und MALOOF beschrieben 1951, daß bei 26 Patienten die Metastasen bei intakter Schilddrüse keine oder nur wenig Jodavidität gezeigt hatten. Nach Resektion der Schilddrüse stieg die Speicherfähigkeit in allen Fällen schnell an. Thiouracilgaben verstärkten diesen Effekt noch.
Aber fatalerweise ist diese Stimulation der Jodspeicherung nach Thyreoidektomie und nach Thiouracilgabe in jedem Fall mit einer Wachstumsstimulation verbunden (MALOOF et al. 1956, DOBYNS und MALOOF 1951, RAWSON et al. 1951). Immerhin waren die Metastasen, die nach Schilddrüsen-Entfernung am schnellsten wuchsen, gleichzeitig diejenigen, die am effektivsten mit Radiojod behandelt werden konnten (DOBYNS und MALOOF 1951).
1950 beschrieben FRANTZ et al. bei 2 Patienten einen Stimulationserfolg mit exogen TSH-Gaben. Sie hatten 1 - 3 Tage lang 30 E appliziert. Die kurze Stimulationswirkung bei exo-

gener Zufuhr wird der Dauerstimulation durch endogenen TSH-anstieg nach Schilddrüsen-Resektion und durch Thiouracil vorgezogen (TUBIANA et al. 1965, PABST et al. 1964, ROSE und KELSEY 1963, CATZ et al. 1959 a). CRILE (1957 a) wies darauf hin, daß kurzfristige TSH-Gaben die Funktion steigern können, daß aber unter langdauernder TSH-Wirkung die Gefahr der Wachstumsbeschleunigung und Entdifferenzierung besteht.

TSH wurde früher in kleinen Mengen von 5 - 10 E 7 - 12 Tage lang verabfolgt (GLASS et al. 1960, CATZ et al. 1959 b), STURGEON et al. 1953). PABST et al. (1964) propagierten kurzfristigere, höhere TSH-Gaben. Es werden in neuerer Zeit Einzeldosen von 100 E 3 Tage lang gegeben (TUBIANA et al. 1965). Auch die Berliner Patienten erhielten nach 1966 vor diagnostischen und therapeutischen Radiojodgaben nach der Schilddrüsen-Elimination TSH zur Stimulation der Jodavidität. Es wurde in Dosen von 100 E an 3, selten an 4 - 6 aufeinander folgenden Tagen gegeben.

Über Nebenwirkungen des TSH in Form von allergischen Reaktionen bei über 20% der Behandelten berichteten TUBIANA et al. (1965) und CATZ et al. (1959 b). Im vorliegenden Patientengut mußte lediglich bei einer Patientin von weiteren TSH-Gaben abgesehen werden, weil urtikarielle Erscheinungen aufgetreten waren. Dies ist im eigenen Krankengut der einzige Fall von Nebenwirkungen bei 30 Patienten, denen TSH gegeben worden war.

In der Anfangszeit der J^{131}-Therapie wurden z.T. kleine Einzeldosen von 25 mC verabreicht (RAWSON et al. 1951). Es stellte sich heraus, daß der damit erreichte therapeutische Effekt gering war, die Speicherfähigkeit jedoch nach jeder

Dosis deutlich zurückging (BLAHD et al. 1960, RAWSON et al. 1951). GLASS et al. (1960) geben Dosen zwischen 300 und 350 mC an; von SILINK et al. (1958) wurden extrem hohe Dosen bis 600 mC bei speichernden Metastasen appliziert. Dabei sind erfahrungsgemäß stärkere Nebenwirkungen zu befürchten (s.u.). Die Mehrzahl der Autoren bevorzugt Einzelgaben von 100 bis 150 mC (TUBIANA et al. 1963, BLAHD et al. 1960, POCHIN et al. 1954) oder bis 200 mC (EMRICH 1964, PABST et al. 1964 b, STORAASLI und KING 1956). Bei den eigenen Patienten wurden jeweils Dosen von 50, 75 oder 100 mC appliziert.

Als Intervalle werden 2 - 3 Wochen angegeben (PABST et al. 1964 b) oder 1 1/2 - 3 Monate (EMRICH 1964). Bei den Berliner Patienten wurden am häufigsten 3 - 4 monatige Intervalle eingelegt (wie auch bei STORAASLI und KING 1956, BLAHD et al. 1960, COLIEZ et al. 1951); im Bedarfsfall wurde auch nach kürzerer Zeit erneut therapiert. Manche Autoren propagieren, die Therapie zu wiederholen, bis sich keine pathologischen Speicherbezirke mehr nachweisen lassen (SCHEER 1965, TUBIANA et al. 1965, WOOLNER et al. 1961, GLASS et al. 1960, CUNNINGHAM et al. 1955).
Von einer Therapiedosis bis zur nächsten soll bei Mengen von jeweils 100 - 150 mC ein Abfall der Fixationsstärke von 30 - 80% (POCHIN et al. 1954) bzw. 20 - 50% (HALNAN und POCHIN 1957) eintreten. Es wurden Gesamtdosen von über 1 000 mC erreicht (TUBIANA et al. 1965, MALOOF et al. 1956, SEIDLIN et al. 1956). Im eigenen Krankengut wurden zur Nachresektion von Schilddrüsen-Resten und zur Therapie von jodspeichernden Metastasen 1 - 8 Einzeldosen von 30 - 100 mC verabreicht. Die höchste Gesamtdosis betrug 675 mC.

Es wird beschrieben, daß bei Lungenmetastasen häufiger ein Erfolg der Radiojodtherapie zu sehen ist als bei Skeletmetastasen. Ein positives Ergebnis bei pulmonalen Metastasen äußert sich im röntgenologisch dokumentierten Wachstumsstillstand oder in der Rückbildung der Lungenherde (insgesamt 72 Fallbeschreibungen bei: WINSHIP und ROSVOLL 1969, TUBIANA et al. 1965, ROSE und KELSEY 1963, WOOLNER et al. 1961, HAYLES et al. 1960, CATZ et al. 1959 b, HALNAN und POCHIN 1957, RALL et al. 1957, KRAMER et al. 1955, COLIEZ et al. 1951).

Bei Knochenmetastasen wird oft nur eine Verringerung der Schmerzen erreicht (MALOOF et al. 1956, KRAMER et al. 1955, EGMARK et al. 1953, SHERMAN und IVKER 1950). Häufig ist selbst bei kräftig speichernden Knochenmetastasen die Progredienz der Knochendestruktion durch J^{131}-Gaben nicht aufzuhalten (KRAMER et al. 1955, SHERMAN und IVKER 1950). Seltener tritt eine Rückbildung der Metastasen mit Recalcifizierung der Knochen ein (je ein Fall bei: TUBIANA et al. 1965, KEIDERLING et al. 1964, CATZ et al. 1959 b, HALNAN und POCHIN 1957; 4 Fälle bei ROSE und KELSEY 1963).

Bei generalisierten ossären Metastasen wurden von zwei Autoren jeweils in einem Fall mit J^{131}-Therapie gute Ergebnisse erzielt. Bei einem dieser beiden Fälle handelte es sich um den Patienten, den SEIDLIN und MARINELLI 1945 als ersten mit Radiojod behandelten. Es kam zum Wachstumsstillstand aller Metastasen. Im zweiten Fall von PABST et al. (1964) trat Rückbildung aller Absiedlungen ein.

Bei den 16 Patienten des eigenen Krankengutes lagen in 2 Fällen rein pulmonale, in 4 nur ossäre und in den restlichen 10 Fällen kombiniert ossäre und pulmonale Metastasen vor.

Betrachtet man die Ergebnisse der J^{131}-Therapie nach Metastasenlokalisation getrennt, so ergeben sich gleiche Fallzahlen für mangelnden Erfolg (n=4) bei Lungen- und Knochenmetastasen, desgleichen für partiellen (n=3) und passageren (n=1) Erfolg. In je 4 Fällen wurde eine vollständige Regression der Metastasen gesehen mit röntgenologischem (pulmonal n=2, ossär n=1) bzw. scintigraphischem (pulmonal n=2, ossär n=3) Nachweis der Rückbildung. So ist mit den Ergebnissen aus dem eigenen Krankengut das in der Literatur angegebene bessere Ansprechen von "Weichteilmetastasen" auf die Radiojodtherapie nicht demonstrierbar.

Nebenwirkungen wurden im Berliner Patientengut nur in Form von radiogenen Thyreoiditiden beobachtet, die auch von mehreren Autoren beschrieben wurden (ROSE und KELSEY 1963, TUBIANA et al. 1963, ABBAT et al. 1955, RAWSON et al. 1951). Selten kommt es zu einer stärkeren Schwellung der Schilddrüse, die zur Trachealeinengung, u.U. zur Asphyxie führen kann (TUBIANA et al. 1963), wenn nicht eine prophylaktische Tracheotomie angelegt wurde (WIELAND et al. 1967).
Die übrigen Nebenwirkungen sind durch die Strahlenbelastung des extrathyreoidalen Gewebes bedingt, die im wesentlichen von zwei Faktoren abhängt: von der verabreichten J^{131}-Menge und von der Funktion und dem Ausmaß des Tumors (EMRICH 1964). Bei starker Speicherung in Lungenmetastasen ist eine Strahlenpneumonie zu befürchten (ROSE und KELSEY 1963, FRAZELL und FOOTE 1958, RALL et al. 1957) und später eine Lungenfibrose (EMRICH 1964, WOOLNER et al. 1961, KAMMER und GOODMAN 1959, RALL et al. 1957), wenn mehr als 100 mC in diffusen Lungenmetastasen aufgenommen werden (FRAZELL und FOOTE 1958, RALL

et al. 1957). FORBES (1955) fand nach J^{131}-Therapie in Tierexperimenten bei Lungenmetastasen Ausstoßung von nekrotischem Metastasengewebe über die Bronchien mit Kavernenbildung und mit Infektionsgefahr.

Starke Radiojodaufnahme in Beckenmetastasen kann zu Blasenirritation (MALOOF et al. 1956, DOBYNS und MALOOF 1951) oder Dys- bzw. Amenorrhoe führen (KEIDERLING et al. 1964, ROSE und KELSEY 1963, MALOOF et al. 1956, DOBYNS und MALOOF 1951), in Einzelfällen zu Sterilität (ROSE und KELSEY 1963, KAMMER und GOODMAN 1959).

Als Allgemeinreaktionen werden Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl beobachtet, einem "Strahlenkater" entsprechend (TUBIANA et al. 1963, ABBAT et al. 1955). Die Auswirkungen auf das Blutzellsystem sind am empfindlichsten am Abfall der Lymphocyten abzulesen, deren Abnahme gut mit der Gesamtkonzentration des Isotops im Blut korreliert (RALL et al. 1953). Ein passagerer Abfall der Leukocyten (ohne weitere Differenzierung) wird oft beschrieben (PABST et al. 1964 , HALNAN und POCHIN 1957, MALOOF et al. 1956, POCHIN et al. 1954, DOBYNS und MALOOF 1951, RAWSON et al. 1951), seltener ein Abfall der Thrombocyten (RALL et al. 1957, MALOOF et al. 1956, POCHIN et al. 1954, EGMARK et al. 1953) oder der Erythrocyten (POCHIN et al. 1954). In Einzelfällen wurde über Pancytopenien mit letalem Verlauf berichtet (TUBIANA et al. 1963, HALNAN und POCHIN 1957, POCHIN et al. 1954, DOBYNS und MALOOF 1951, RAWSON et al. 1951).

Die ersten Fälle von Leukämie nach hohen Gesamtdosen von Radiojod veröffentlichten SEIDLIN et al. (1956). Ihre beiden Patienten hatten 1455 bzw. 1730 mC Gesamtmenge an J^{131} in

in 4 bzw. 5 Jahren bekommen. Die Ganzkörperstrahlenbelastung ließ sich mit 300 bzw. 275 rad berechnen. Einen weiteren Leukämiefall nach Therapie mit Radiojod beschrieben TUBIANA et al. (1963).
So stehen seltene Fälle mit tödlichen Nebenwirkungen und mehrere Fälle mit passageren Störungen einer großen Zahl von Erfolgen der Radiojodtherapie gegenüber. Die schwerwiegenden Schäden wurden fast ausschließlich nach kurzfristig aufeinanderfolgenden hohen Einzeldosen beobachtet (MALOOF et al. 1956, KRAMER et al. 1955, POCHIN et al. 1954, DOBYNS und MALOOF 1951).

Hormonzufuhr: Wie RAWSON et al. (1951) und DOBYNS und MALOOF (1951) bei ihren Stimulationsversuchen feststellten, wurde mit der Steigerung der Jodaufnahmefähigkeit der Metastasen durch Schilddrüsen-Elimination und Thiouracilgabe gleichzeitig das Wachstum der Metastasen angeregt. Es wurde als Wirkung des endogenen TSH-Anstiegs angesehen (CRILE 1957 a, THOMAS 1957). Tierexperimente zeigten andererseits, daß exogene Hormonzufuhr mit konsekutiver Senkung des endogenen TSH-Spiegels das Wachstum endokrin abhängiger Tumoren bremsen kann (BIELSCHOWKY 1955, PURVES und GRIESBACH 1947).
Bei einigen Patienten wurde unter konsequenter Hormonmedikation Rückbildung von Metastasen gesehen. So veröffentlichte BALME (1954) die Resultate einer mehrjährigen Schilddrüsenhormontherapie bei einer Patientin mit pulmonalen Metastasen. Bei Röntgenkontrollen wurde ein deutlicher Rückgang der Verschattung beobachtet. MALOOF et al. (1956) sahen Wachstumsstillstand einer Beckenmetastase. CRILE (1957 b) berichtete über 10 Erfolgsfälle: bei 3 Patienten waren Lungenmetastasen

verschwunden, bei 6 weiteren hatten sie sich deutlich verkleinert, beim zehnten Patienten war unter Hormongabe Rekalzifizierung am Ort einer Knochenmetastase aufgetreten. CRILE sah solche Hormonwirkung am häufigsten bei Patienten, die jünger als 50 Jahre waren und papilläre Carcinome hatten. Aber auch bei follikulären und "medullären" beobachtete er eine günstige Wirkung der Hormontherapie.

Es wird propagiert, Schilddrüsen-Hormon in möglichst hohen Dosen zu geben, d.h. bis zur oberen Verträglichkeitsgrenze (THOMAS 1968 u. 1957, BORST 1966, EMRICH 1964, PABST et al. 1965 u. 1964, FOWLER et al. 1961, ASTWOOD et al. 1960, BLAHD et al. 1960, CRILE 1957 a u. b). Alle Patienten des Berliner Krankengutes mit differenzierten Tumoren (Gruppe I und II) wurden mit 40 - 60 γ Thybon/die behandelt.

Ob von der Hormontherapie ein langdauernder Erfolg bei endokrin abhängigen Tumoren zu erwarten ist, ist noch nicht vollständig geklärt. LENARCHAND-BERAUD et al. (1969) fanden bei Schilddrüsen-Carcinomen eine veränderte Relation zwischen Thyreoidea und Hypophyse. Der TSH-Spiegel im Blut erwies sich als erhöht und nicht vollständig durch exogene Hormonzufuhr unterdrückbar. Wie schon erwähnt wurde in einigen Fällen, in denen Metastasen eine Thyreotoxikose ausgelöst hatten, LATS im Serum gefunden. In einer Sammelstatistik zeigten WINSHIP und ROSVOLL (1961), daß zwar alle wegen eines Schilddrüsen-Carcinoms operierten Kinder unter 15 Jahren mit "Thyreoidea Sicca" behandelt wurden, daß aber meist dennoch eine Metastasierung einsetzte. Nur in 8 Fällen wurde von Rückbildung der Tumoren berichtet.

PABST et al. (1964) fanden jedoch beim Vergleich der Uber-

lebensraten von Patienten mit und ohne Hormontherapie in histologisch entsprechenden Gruppen bei Medikation von Schilddrüsen-Hormon eine doppelt bis dreifach bessere Überlebenschance.

Bei Betrachtung der Spätergebnisse der Radiojodtherapie und der Erfolge der Hormonbehandlung drängt sich die Frage nach dem "natürlichen Ablauf" der Schilddrüsen-Malignome auf. Auffallend ist die Tatsache, daß in den einzelnen histologischen Gruppen, die nach steigender Unreife geordnet wurden, das Durchschnittsalter der Patienten steigt (KIND 1966, WAHNER et al. 1966, HIRABAYASHI und LINDSAY 1961, KEARNS et al. 1961, WOOLNER et al. 1961, BEAHRS und JUDD 1951, FRAZELL und FOOTE 1949).

Dem entspricht der Befund, daß bei Kindern kaum undifferenzierte Schilddrüsen-Carcinome vorkommen (WINSHIP und ROSVOLL 1961, HAYLES et al. 1960, HORN und RAVDIN 1959 b, STUR und SWOBODA 1958, THOENIES und MÜLLER 1957, CLARK 1955, WARD 1955, PEMBERTON 1939). Im allgemeinen findet man bei Jugendlichen papilläre Carcinome, die zwar eine ausgeprägte Tendenz zur Streuung in die Lymphknoten und auch in die Lungen zeigen, sich aber insgesamt eher benigne verhalten. In Übereinstimmung damit zählten im eigenen Krankengut alle 4 Patienten im ersten und zweiten Dezennium zu den histologischen Gruppen I und II, und keiner von ihnen ist im Verlauf der Beobachtungszeit verstorben.

WOOLNER et al. (1961) konstatierten bei Patienten unter 40 Jahren eine etwa 7 Mal bessere Überlebenschance als bei Patienten , deren Carcinom erst nach dem 40. Lebensjahr manifest wurde. Zunehmende Morbidität und Mortalität mit stei-

gendem Alter stellten auch andere Autoren fest (BUCKWALTER 1969, THOMAS 1968, FRAZELL und FOOTE 1958, CRILE und HAZARD 1953). Auch SLOAN (1954) bestätigte diese Relation, betonte aber, daß der Malignitätsgrad weniger vom Patientenalter als von der Dauer der Carcinomanamnese abhängt.

In Tierversuchen (AL-SAADI und BEIERWALTES 1966, PURVES und GRIESBACH 1947) zeigte sich -wie erwähnt-, daß unter langdauernder TSH-Wirkung differenzierte und endokrin abhängige Tumoren autonom werden und strukturell entdifferenzieren. THOMAS (1968) stellte die Fälle zusammen, bei denen eine Malignomentdifferenzierung histologisch gesichert wurde. Besonders im Anschluß an eine J^{131}-Therapie nach 3 bis 4jähriger Latenzzeit wurde das Auftreten von undifferenzierten Metastasen beobachtet (SCHEER 1965, EMRICH 1964, CRILE 1957 a, KRAMER et al. 1955, Ward 1955).

Im eigenen Krankengut finden sich 5 Fälle, bei denen die Histologie bei der Sektion ein unreiferes Bild bot als bei früheren Untersuchungen. In 3 von diesen Fällen handelte es sich um Patienten aus den Gruppen I und II, bei denen sich bei der Autopsie in 2 Fällen Sarkome, in einem Fall ein undifferenziertes Carcinom mit amyloidhaltigem Stroma zeigte. Diese 3 Patienten waren mit Radiojod therapiert worden. Die beiden anderen Fälle mit Malignisierungstendenz gehörten zur histologischen Gruppe III.

Daß diese Entdifferenzierung nicht irreversibel zu sein braucht, zeigten schon die Experimente von DOBYNS und LENNON 1952, bei denen ein vollständig anaplastisches menschliches Schilddrüsen-Carcinom in Serientransplantationen in die Augenkammern von Meerschweinchen Höherdifferenzierung

bis zu follikulären und papillären Strukturen zeigte. Auch im menschlichen Organismus kann eine Höherdifferenzierung beobachtet werden (DOBYNS und MALOOF 1951). So zeigte eine Lebermetastase eines rein anaplastischen Carcinoms im eigenen Krankengut adenoide Strukturen.

Es wäre ein großer Gewinn, die Gesetze dieser Differenzierung zu finden, um sie zur Therapie des Schilddrüsen-Carcinoms einsetzen zu können. Solange dies noch nicht möglich ist, muß versucht werden, weiterhin die bisherigen Kenntnisse über das Verhalten des Schilddrüsen-Carcinoms auszunutzen: Therapie mit Radiojod zur Ausschaltung radiojodspeichernder Metastasen und Therapie mit Schilddrüsen-Hormon zur möglichst weitgehenden Unterdrückung der endogenen TSH-Produktion und damit des Stimulationseffektes, den TSH auf das Wachstum und die Entdifferenzierung des Carcinoms haben kann.

V. Zusammenfassung

Anhand von 71 Patienten mit histologisch gesicherter Struma maligna aus der Strahlenabteilung der Freien Universität Berlin - 26 differenzierte, 20 teils differenzierte, teils anaplastische, 14 rein anaplastische, 1 metaplastisches und 1 undifferenziertes Carcinom mit Amyloid sowie 9 primäre Schilddrüsen-Sarkome - wird ein Überblick über Klinik und Morphologie dieser Erkrankung gegeben.

Bei der Diagnostik wird neben der klinischen Untersuchung besonders auf die Bedeutung des radioaktiven Jods hingewiesen; bei 51 Patienten wurde ein Radiojodfunktionstest und bei 53 ein Schilddrüsen-Scintigramm durchgeführt, in dem sich in 50 Fällen ein Speicherdefekt nachweisen ließ. Jodspeichernde Metastasen wurden im Ganzkörperscintigramm bei 16 Patienten festgestellt. Insgesamt fanden sich im Verlauf der Beobachtungszeit von durchschnittlich 3 1/2 Jahren nach Diagnosestellung bei 36 Patienten Metastasen, bei 8 von ihnen waren sie erstes Symptom der Erkrankung.

Die Therapiemöglichkeiten in Form von Operation, Röntgenstrahlen und Telecobalt sowie Schilddrüsen-Hormon werden erörtert. Besondere Berücksichtigung findet die Radiojodtherapie, die bei 39 Patienten zur Nachresektion von postoperativen Schilddrüsen-Resten und bei den 16 Patienten mit jodspeichernden Metastasen zur Anwendung kam, bei denen in 4 Fällen eine vollständige, in 6 Fällen eine passagere oder partielle Rückbildung der Metastasen erfolgte. Von den in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen des J^{131} traten im eigenen Kran-

kengut nur in einigen Fällen radiogene Thyreoiditiden auf.

Im Vergleich mit der Literatur wird der Grad der Abhängigkeit der Prognose von Alter und Geschlecht, vom Malignomstadium und von der Tumorhistologie dargestellt.

VI. Literaturverzeichnis

ABBAT, J.D., W.M. COURT BROWN and H.E.A. FARRAN: Radiation sickness in man following the administration of therapeutic radioiodine. Brit. J. Radiol. 28,358-363 (1955).

v. ALBERTINI, A.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1955.

AL-SAADI, A. and W.H. BEIERWALTES: The chromosomes of iodine deficiency induced thyroid tumors in the Fischer rat. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 7, 2 (1966).

ASTWOOD, E.B., C.E. CASSIDY and G.D. AURBACK: Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. J.A.M.A. 174, 459-464 (1960).

BALME, H.W.: Metastatic carcinoma of thyroid successfully treated with thyroxine. Lancet 1, 812-813 (1954).

BEAHRS, O.H. and E.S. JUDD, Jr.: Malignant lesions of the thyroid gland. Surg. Clin. N. Amer. 31, 1169-1177 (1951).

- and L.B. WOOLNER: The treatment of papillary carcinoma of the thyroid gland. Surg. Gynec. Obstet. 108, 43-48 (1959).

BECKER, F.O., P.G. ECONOMOU and Th.B. SCHWARTZ: The occurrence of carcinoma in 'hot' thyroid nodules. Ann. Intern. Med. 58, 877-882 (1963).

BIELSCHOWSKY, F.: Neoplasia and internal environment. Brit. J. Cancer 9, 80-116 (1955).

BLACK, B.M.: Papillary adenocarcinoma of the thyroid gland, so-called lateral aberrant thyroid tumors. Tr. Amer. Ass. Study Goiter 34-50 (1947).

- , T.A. KIRK, Jr. and L.B. WOOLNER: Multicentricity of papillary adenocarcinoma of the thyroid: influence on treatment. J. Clin. Endocr. 20, 130-135 (1960).

- , L.B. WOOLNER and Ch.M. BLACKBURN: The uptake of radioactive iodine by carcinoma of the thyroid gland. J. Clin. Endocr. 13, 1378-1390 (1953).

BLACKBURN, G.: An appraisal of surgery. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 312-313, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

BLAHD, W.H., R.A. NORDYKE and K.E. BAUER: Radioactive iodine in the postoperative treatment of thyroid cancer.

Cancer 13, 745-756 (1960).

BONTE, F.J.: Radioiodine and the child with thyroid cancer. Amer. J. Roentgen. 95, 1-24 (1965).

BÖRNER, W., M. LANTSCH, E. MOLL und W. ROMEN: Die diagnostische Bedeutung des kalten Knotens im Schilddrüsen-Scintigramm. Med. Welt 17, 892-897 (1965).

BORST, H.G.: Struma maligna. München. Med. Wschr. 108, 316-320 (1966).

BRANDENBURG, W.: Metastasierender Amyloidkropf. Zbl. Allg. Path. 91, 422-428 (1954).

BUCKWALTER , J.A.: Age and thyroid carcinoma. A.M.A. Arch. Surg. 82, 915-924 (1961).

- : Prognosis of thyroid carcinoma. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 313-315, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

CATTELL, R.B. and B.P. CALCOCK: The present-day problem of cancer of the thyroid. J. Clin. Endocr. 13, 1408-1415 (1953).

CATZ, B., D.W. PETIT, H. SCHWARTZ, F. DAVIS, C. MACCAMMON and P. STARR: Treatment of cancer of the thyroid post-operatively with suppressive thyroid medication, radioactive iodine, and thyroid stimulating hormone. Cancer 12, 371-383 (1959).

- , D. PETIT and P. STARR: The diagnostic and therapeutic value of thyrotropic hormone and heavy dosage scintigrams for the demonstration of thyroid cancer metastases. Amer. J. Med. Sci. 237, 158-176 (1959).

- , and P. STARR: Cancer of the thyroid with metastasis to the lungs. Condition shown by scintigram in absence of definite X-ray findings. J.A.M.A. 160, 1046-1047 (1956).

CLARK, D.E.: Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents. J.A.M.A. 159, 1007-1009 (1955).

CLARK, R.L., Jr., E.C. WHITE and W.O. RUSSELL: Total thyroidectomy for cancer of the thyroid: significance of intraglandular dissemination. Ann. Surg. 149, 858-866 (1959).

COHNHEIM, J.: Einfacher Gallertkropf mit Metastasen. Virchow

Arch. Path. Anat. 68, 547-554 (1876).

COLIEZ, R., M. TUBIANA et S. SUNG: Disparition de métastases pulmonaires d'un cancer thyroïdien sous l'influence de l'iode^{131}. J. Radiol. Electr. 32, 396-398 (1951).

CRILE, G.,Jr.: The danger of surgical dissemination of papillary carcinoma of the thyroid. Surg. Gynec. Obstet. 102, 161-165 (1956).

- ; The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. Cancer 10, 1119-1137 (1957 a).
- : The fallacy of the conventional radical neck dissection for papillary carcinoma of the thyroid. Ann. Surg. 145, 317-320 (1957 b).
- : Late results of treatment for papillary cancer of the thyroid.Ann. Surg. 160, 178-182 (1964).
- and J.B. HAZARD: Relationship of the age of the patient to the natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. Ann. Surg. 138, 33-38 (1953).
- , J.M. McNAMARA and J.B. HAZARD: Results of treatment of papillary carcinoma of the thyroid. Surg. Gynec. Obstet. 109, 315-320 (1959).

CUNNINGHAM, R.M., G. HILTON and E.E. POCHIN: Radioiodine uptake in thyroid carcinomata. Brit. J. Radiol. 28, 252-256 (1955).

DENOIX, P.: Principles of the TNM classification. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 244-245, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

DISCHE, St.: The radioisotope scan applied to the detection of carcinoma in thyroid swellings. Cancer 17, 473-479 (1964).

DOBYNS, B.M. and B.LENNON: Changes in histological pattern of human thyroid cancer after serial transplantation in anterior chamber of eyes of guinea pigs. Cancer 5, 45-51 (1952).

- and F. MALOOF: The study and treatment of 119 cases of carcinoma of the thyroid with radioactive iodine. J. Clin. Endocr. 11, 1323-1360 (1951).
- , A.L. VICKERY, F. MALOOF and E.M. CHAPMAN: Functional

and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. J. Clin. Endocr. 13, 548-567 (1953).

EGMARK, A., L.G. LARSSON, Å. LILJESTRAND and I.RAGNHULT: Iodine-concentrating thyroid carcinomas. Acta Radiol. (Stockholm) 39, 423-433 (1953).

v. EISELSBERG, A.: Über physiologische Function einer im Sternum zur Entwicklung gekommenen krebsigen Schilddrüsenmetastase. Arch. Klin. Chir. 48, 489-521 (1894).

EISENBERG, H.: Survival experience of cancer of the thyroid by various treatments as experienced in a total population group. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 305-309, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

EMRICH, D.: Ergebnisse der Radiojodtherapie der Struma maligna. Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 70. Kongreß 870-879 (1964).

ERNST, H. und H. HEINE: Schilddrüsenkarzinom: Szintigraphischer Nachweis von Fernmetastasen bei negativem Röntgenbefund. Fortschr. Roentgenstr. 94, 832-833 (1961).

- und G. STEPHAN: Der 'kalte Bezirk' im Schilddrüsenscintigramm. Strahlentherapie 119, 584-590 (1962).

FARSCHIDPUR, D.: Zur Differentialdiagnose des kalten Knotens im Schilddrüsenscintigramm. Deutscher Röntgenkongress 1963, 275-276, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.

FORBES, J.A.: Destructive effects of radioactive iodine. Brit. J. Radiol. 28, 378-380 (1955).

FOWLER, E.F., J.D. MAJARAKIS and W.H. COLE: Malignant thyroid disease. A.M.A. Arch. Surg. 82, 925-936 (1961).

FRANTZ, V.K. et al. 1942, zit. WOOLNER, L.B., H.L. LEMMON, C.H. BEAHRS, B.H. BLACK and F.R. KEATING Jr., J. Clin. Endocr. 20, 89-105 (1960).

- , R.P. BALL, A.S. KESTEN and W.W. PALMER: Thyroid carcinoma with metastases, studied with radioactive iodine. Ann. Surg. 119, 668-689 (1944).

- , W.G. LARSEN and A. JARETZKI,III: An evaluation of radioactive iodine therapy in metastatic thyroid cancer. J. Clin. Endocr. 10, 1084-1091 (1950).

FRAZELL, E.L. and F.W. FOOTE, Jr.: The natural history of

thyroid cancer; a review of 301 cases. J. Clin. Endocr. 9, 1023-1030 (1949).

FRAZELL, E.L. and F.W. FOOTE, Jr.: Papillary cancer of the thyroid: A review of 25 years of experience. Cancer 11, 895-922 (1958).

FREYSCHMIDT, P., H. FRANKE und R. HARING: Das Schilddrüsenkarzinom. Deutsch. Med. J. 18, 542-547 (1967).

FUJIMORI, M.: Clinical classification of thyroid carcinoma in Japan by TNM system. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 249-251, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

GINSBURG, E., B. CATZ, C.L. NELSON, B.N. KOZIKOWSKI and E.L. CHESNE: Hyperthyroidism secondary to metastatic functionning thyroid carcinoma. Ann. Intern. Med. 58, 684-690 (1963).

GLASS, H.G., G.W. WALDRON, H.C. ALLEN Jr. and W.G. BROWN: Rational approach to thyroid malignancy problem. Amer. Surg. 26, 81-86 (1960).

GOLDBERG, C. and I.L. CHAIKOFF: Induction of thyroid cancer in rat by radioactive iodine. A.M.A. Arch. Path. 53, 22-28 (1952).

GRAHAM, A.: Malignant epithelial tumors of the thyroid, with special reference to invasion of blood vessels. Surg. Gynec. Obstet. 39, 781-790 (1924).

GRIMES, O.F. and H.G. BELL: The significance of hemoptysis in carcinoma of the thyroid gland. Surgery 24, 401-408 (1948).

HALL, W.H. and F. BIELSCHOWSKY: The development of malignancy in experimentally-induced adenoma. Brit. J. Cancer 3, 534-541 (1949).

HALNAN, K.E. and E.E. POCHIN: Aspects of radioiodine treatment of thyroid carcinoma. Metabolism 6, 49-62 (1957).

HAYLES, A.B., R.L.J. KENNEDY, O.H. BEAHRS and L.B. WOOLNER: Management of the child with thyroidal carcinoma. J.A.M.A. 173, 21-28 (1960).

HAZARD, J.B., W.A. HAWK and G. CRILE Jr.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid- a clinicopathologic entity. J. Clin. Endocr. 19, 152-161 (1959).

– and R. KENYON: Encapsulated angioinvasive carcinoma

(angioinvasive adenoma) of the thyroid gland. Amer. J. Clin. Path. 24, 755-766 (1954).

HIRABAYASHI, R.N. and S. LINDSAY: Carcinoma of the thyroid gland: A statistical study of 390 patients. J. Clin. Endocr. 21, 1596-1610 (1961).

HORN, R.C.Jr.: Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphologic variant and report of 7 cases. Cancer 4, 697-707 (1951).

- and I.S. RAVDIN: Carcinoma of the thyroid gland in youth. J. Clin. Endocr. 11, 1166-1178 (1951).

HORST, W. und H. HEUWIESER: Radiochromatographische Untersuchungen zur Frage der endokrinen Leistung des Schilddrüsenkarzinoms als Basis der Radio-Jod-Therapie. Strahlentherapie 102, 379-389 (1957).

JOHNSON, P.C. and W.H. BEIERWALTES: Reliability of scinti-scanning nodular goiters in judging the presence or absence of carcinoma. J. Clin. Endocr. 15, 865 (1955).

KAMMER, H. and M.J. GOODMAN: Sterility after radioiodine therapy for metastatic thyroid carcinoma. J.A.M.A. 171, 1963-1965 (1959).

KEARNS, J.E., L. SEED, G. MILLES and N.M. PERCY: Carcinoma of the thyroid. An evaluation of patients from three hospitals. A.M.A. Arch. Surg. 82, 904-909 (1961).

KEIDERLING, W., D. EMRICH, A. v.z. MÜHLEN und G. HOFFMANN: Erfahrungen bei der Diagnostik und Therapie der Struma maligna unter besonderer Berücksichtigung der Radiojodanwendung. In: KEIDERLING, W.: Beiträge zur Inneren Medizin. 641-653. Schattauer Verlag, Stuttgart 1964.

KESTON, A.S., R.P. BALL, V.K. FRANTZ and W.W. PALMER: Storage of radioactive iodine in metastasis from thyroid carcinoma. Science 95, 362-363 (1942).

KIND, H.: Die Häufigkeit der Struma maligna im Sektions- und Operationsgut des Pathologischen Instituts der Universität Zürich von 1900 bis Mitte 1964. Schweiz. Med. Wschr. 96, 560-568 (1966).

KLEINE, N., D. EMRICH, P. PFANNENSTIEL, G. HOFFMANN und W. KEIDERLING: Ein empfindliches Verfahren zum Nachweis von Schilddrüsenmalignommetastasen mit J^{131}. Nuclearmedizin 2, 49-60 (1961).

KLINCK, G.H. and T. WINSHIP: Psammoma bodies and thyroid cancer. Cancer 12, 656-662 (1959).

KRAMER, S., J.P. COLCLAMON, H.D. EVANS and G.M. CLARK: Thyroid carcinoma: report on diagnostic and therapeutic use of radio-iodine. Brit. J. Radiol. 28, 307-313 (1955).

KUHN, H.M.: Diagnostik der Schilddrüsenkrankheiten mit Radiojod. Radiologe 5, 45-59 (1965).

LEMARCHAND-BERAUD, T.H., L. VALENTA and A. VANOTTI: Biochemical differences between normal and cancerous thyroid tissues. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 205-216, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

v. LESSEN, H., U.v. LESSEN und H. BECHTELSHEIMER: Beziehungen zwischen Klinik und Morphologie der Struma maligna.. Langerbecks Arch. Klin. Chir. 316, 132-134 (1966).

LETTON, A.H.: The results of the american joint committee's retrospective study on staging cancer of the thyroid. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 251-253, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

LISSITZKY, S.: Thyroglobulin and other iodinated proteins in relation to cancerous thyroid tissue. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 217-224, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

MAJARAKIS, J.D., D.P. SLAUGHTER and W.H. COLE: Carcinoma of the thyroid gland. J. Clin. Endocr. 13,1530-1541 (1953).

- , - and - : Thyroid cancer in childhood and adolescence. J. Clin. Endocr. 16, 1487-1490 (1956).

MALOOF, F., A.L. VICKERY and B. RAPP: An evaluation of various factors influencing the treatment of metastatic thyroid carcinoma with J^{131}. J. Clin. Endocr. 16, 1-27 (1956).

McCORMACK, K.R.: Bone metastases from thyroid Carcinoma. Cancer 19, 181-184 (1966).

McWHIRTER, R.: The value of clinical staging in thyroid cancer. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 251-256, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

MEISSNER, W.A. and M.A. LEGG: Persistent thyroid carcinoma. J. Clin. Endocr. 18, 91-98 (1958).

MILHAUD, G., M. TUBIANA, C. PARMENTIER, G. COUTRIS and J. LACOUR: Thyrocalcitonin-secreting thyroid carcinoma. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 237-242, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

MILLER, J.M., R.C. HORN Jr. and M.A. BLOCK: The increasing incidence of carcinoma of the thyroid in a surgical practice. J.A.M.A. 171, 1176-1179 (1956).

MOLNAR, G.D., D.S. CHILDS and L.B. WOOLNER: Histologic evidence of malignancy in a thyroid gland bearing a 'hot' nodule. J. Clin. Endocr. 18, 1132-1134 (1958).

MONEY, W.L. and R.W. RAWSON: Experimental production of thyroid tumors in the rat exposed to prolonged treatment with thiouracil (thioureaderivate). J. Nutr. 40, 321-335 (1950).

MORRIS, H.P., A.J. DALTON and C.D. GREEN: Malignant thyroid tumors occuring in the mouse after prolonged hormonal imbalance during ingestion of thiouracil. J. Clin. Endocr. 11, 1281-1295 (1951).

MORTENSEN, J.D., L.B. WOOLNER and W.A. BENNETT: Gross and microscopic findings in clinically normal thyroids. J. Clin. Endocr. 15, 1270-1280 (1955).

MUSTACCHI, P. and S.J. CUTLER: Survival of patients with cancer of the thyroid gland. J.A.M.A. 173, 1795-1798 (1960).

NADLER, N.J., M.G. MANDAVIA and C.P. LEBLOND: Influence of pre-irradiation of thyroid tumourigenesis by low iodine diet in the rat. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 125-130, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

ODENTHAL, F.: Erfahrungen bei der klinischen Anwendung von radioaktivem Jod. München. Med. Wschr. 94, 727-736 (1952).

OESER, H., H. ERNST und F. NOTZKUS: Radionuklide in der Frühdiagnostik von Tumoren. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Beiheft, Deutsche Röntgengesellschaft, Deutscher Röntgenkongress 1964, 14-20, Urban & Schwarzenberg, München 1965.

O'NEILL, B. and E.S. STENBERG: Pulmonary metastases from thyroid carcinoma. Amer. Int. Med. 62, 767-770 (1965).

PABST, H.W., K.W. FREY, C. STROHM und H.G. HEINZE: Ergebnisse der Radiojodtherapie bei malignen Schilddrüsentumoren mit besonderer Berücksichtigung der Hormonbehandlung. Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 70. Kongreß 908-912 (1964).

- , H.G. HEINZE, K.W. FREY und G. HÖR: Über die Bedeutung der zusätzlichen Hormonbehandlung bei der Radiojodtherapie maligner Schilddrüsentumoren. In: Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie. Hrsg. G. Hoffmann, 389-395, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

PEMBERTON, J.: Malignant lesions of the thyroid gland. Surg. Gynec. Obstet. 69, 417-430 (1939).

POCHIN, E.E.: Long term hazards of radioiodine treatment of thyroid carcinoma. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 293-304, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

- , R.M. CUNNINGHAM and G. HILTON: Quantitative measurements of radioiodine retention in thyroid carcinoma. J. Clin. Endocr. 14, 1300-1308 (1954).

- and B. THOMPSON: Metabolic activity of tumour tissue. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 194-204, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

PURVES, H.D. and W.E. GRIESBACH: Studies on experimental goitre; VIII, thyroid tumours in rats treated with thiourea. Brit. J. Exp. Path. 28, 46-53 (1947).

RALL, J.E., J.B. ALPERS, C.G. LEWALLEN, M. SONNENBERG, M. BERMAN and R.W. RAWSON: Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. J. Clin. Endocr. 17, 1263-1276 (1957).

- , C.G. FOSTER, J. ROBBINS, R. LAZERSON, L.E. FARR, R.W. RAWSON: Dosimetric considerations in determining hematopoietic damage from radioactive iodine. Amer. J. Roentgen. 70, 274-282 (1953).

RAVENTOS, A., R.C. HORN and J.S. RAVDIN: Carcinoma of the thyroid in youth. A second look ten years later.

J. Clin. Endocr. 22, 886-891 (1962).

RAWSON, R.W., J.E. RALL and W. PEACOCK: Limitations and indications in the treatment of cancer of the thyroid with radioactive iodine. J. Clin. Endocr. 11, 1128-1142 (1951).

ROSE, R.G. and M.P. KELSEY: Radioactive iodine and treatment of thyroid cancer. Cancer 16, 896-913 (1963).

SACHATSCHIEV, A., R. RAITSHEV und W. ORESCHKOV: Über die Indikationen zur Anwendung von Radiojod (J^{131}) bei der Schilddrüsenkrebsbehandlung. Strahlentherapie 130, 219-225 (1966).

SCHEER, K.E.: Radiojodbehandlung von Schilddrüsenerkrankungen. Radiologe 5, 63-67 (1965).

SEIDLIN, S.M. and L.D. MARINELLI: Therapeutic effect of radioactive iodine on adenocarcinoma of the thyroid with functioning metastases. Bull. N.Y. Acad. Med. 21, 440 (1945).

- , E. SIEGEL, A.A. YALOW and S. MELAMED: Acute myloid leukemia following prolonged iodine^{131} therapy for metastatic thyroid carcinoma. Science 123,800-801 (1956).

SHERMAN, R.S. and M. IVKER: The roentgen appearance of thyroid metastases in bone. Amer. J. Roentgen. 63, 196-203 (1950).

SHIMAOKA, K., J. BADILLO, J.E. SOKAL and F.C. MARCHETTA: Clinical differentiation between thyroid cancer and benign goiter. J.A.M.A. 181, 179-185 (1962).

- and J.E. SOKAL: Differentiation of benign and malignant thyroid nodules by scintiscan. Arch. intern. Med. (Chicago) 114, 36-39 (1964).

SILINK, K., R. HÖSCHL und J. SOUMAS: Rev. Czek. Med. 4, 69 (1958). Zit. EMRICH, D., Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 70. Kongreß 870-879 (1964).

SILLIPHANT, W.M., G.H. KLINCK and M.S. LEVITIN: Thyroid carcinoma and death. Cancer 17, 513-525 (1964).

SINNER, W.: Scintigraphischer Nachweis von Krebsmetastasen und seine diagnostische, therapeutische und prognostische Bedeutung. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 19, 47-67 (1963).

SLOAN, L.W.: Of the origin, characteristics and behavior of thyroid cancer. J. Clin. Endocr. 14, 1309-1335 (1954).

SOKAL, J.E.: The problem of malignancy in nodular goiter- recapitulation and a challenge. J.A.M.A. 170, 405-412 (1959).

STAEMMLER, K.: Über Kropfbefunde im Leichenhaus der Charité. Virchow Arch. Path. Anat. 24, 184 (1914).

STORAASLI, J.P. and D.P. KING: Four cases illustrating use of J^{131} in management of metastatic carcinoma of thyroid. Amer. J. Roentgen. 75, 1150-1161 (1956).

STUDER, H., P. VERAGUTH and F. WYSS: Thyreotoxicosis due to a solitary hepatic metastasis of thyroid carcinoma. J. Clin. Endocr. 21, 1334-1338 (1961).

STUR, O. und W. SWOBODA: Zwei Fälle von Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter. Neue Oest. Z. Kinderh. 3, 73-78 (1958).

STURGEON, Ch.T., F.E. DAVIS, B. CATZ, D. PETIT and P. STARR: Treatment of thyroid cancer metastases with TSH and J^{131} during thyroid hormone medication. J. Clin. Endocr. 13, 1391-1407 (1953).

SURRIDGE, R.C. and W.P. KROGER: Carcinoma in nontoxic nodular goiter. A.M.A. Arch. Surg. 82, 9010-9015 (1961).

THIEMANN, K.J.: Möglichkeiten und Grenzen der radiologischen Diagnostik von Schilddrüsentumoren. Strahlentherapie 129, 321-340 (1966).

THOENIES, H. und G. MÜLLER: Zur Struma maligna im Kindesalter. Aerztl. Wschr. 12, 441-448 (1957).

THOMAS, C.G.: Hormonal treatment of thyroid cancer. J. Clin. Endocr. 17, 232-237 (1957).

- : Progression in thyroid cancer. Clinical Endocrinology II, Thyroid, 262-278, Ed. E.B. Astwood and C.E. Cassidy, Grune & Stratton, New York and London 1968.

TUBIANA, M., G. VALLEE et J.-P. MABILLE: L'iode radioactif et le cancer de la thyroïde. J. Radiol. Electr. 44, 381-396 (1963).

- , - , R. PEREZ et E. PIGNATARO: Le devenir lointain des cancers de la thyroïde traités par l'iode radioactif. In: Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie. Hrsg. G. Hoffmann, 367-379, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

VALENTA, L., S. LISSITZKY, M. ROQUES and M. ROLLAND: A comparison of thyroglobulins from normal and carcinomatous thyroid tissues. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger,

UICC Monograph Series Vol. 12, 234-237, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

VANOTTI, A., Th. LEMARCHAND-BERAUD und B. SCAZZIGA: Jodstoffwechselstörungen beim Schilddrüsenkarzinom. In: Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie. Hrsg. G. Hoffmann, 381-387, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

WAHNER, H.W., C. CUELLO, P. CORREA, L. URIBE and E. GAITAN: Thyroid carcinoma in an endemic goiter area, Cali, Colombia. Amer. J. Med. 40, 58-66 (1966).

WALT, A.J., L.B. WOOLNER and B.M. BLACK: Primary malignant lymphoma of the thyroid. Cancer 10, 663-677 (1957 a).

- , - , - : Small-cell malignant lesions of the thyroid gland. J. Clin. Endocr. 17, 45-60 (1957 b).

WARD, R.: Cancer of the thyroid in children. Amer. J. Surg. 90, 338-344 (1955).

WIELAND, C., P. GELINSKY, U. HYMMEN, H. KUTTIG, G. WEITZEL und K. zum WINKEL: Ergebnisse der Strahlenbehandlung der Struma maligna. Strahlentherapie 132, 538-545 (1967).

WINSHIP, T. and R. GREENE: Reticulum cell sarcoma of the thyroid gland. Brit. J. Cancer 9, 401-408 (1955).

- and R.V. ROSVOLL: Childhood thyroid carcinoma. Cancer 14, 734-743 (1961).

- and - : Cancer of the thyroid in children. In: Thyroid Cancer, Ed. C.E. Hedinger, UICC Monograph Series Vol. 12, 75-78, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

WOOLNER, L.B., O.H. BEAHRS, B.M. BLACK, W.M. McCONAHEY and R.F. KEATING Jr.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma. Amer. J. Surg. 102, 354-387 (1961).

- , M.L. LEMMON, O.H. BEAHRS, B.M. BLACK and F.R. KEATING Jr.: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in a 30 year period. J. Clin. Endocr. 20, 89-105 (1960).

Herrn Professor Dr.med. H. Ernst, Oberarzt an der Strahlenklinik und -institut der Freien Universität Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung der Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. W. Maßhoff, Direktor des Pathologischen Institutes der Freien Universität Berlin, bin ich zu Dank verpflichtet für die Überlassung der histologischen Befunde.

Lebenslauf

Am 16. April 1940 wurde ich als Tochter des Dipl. Ing. Gerwalt Polzin und seiner Ehefrau, der Röntgenfachärztin Dr. Erdmute Polzin, geb. Karbe, in Villingen im Schwarzwald geboren. Die Volksschul- und Gymnasialzeit verbrachte ich in Villingen, wo ich im Februar 1959 die Reifeprüfung bestand.

In Freiburg im Breisgau begann ich im Sommersemester 1959 mit dem Studium der Biologie, wechselte nach vier Semestern zur medizinischen Fakultät über und bestand im Herbst 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich drei Semester später in Marburg/Lahn, wo ich auch mein erstes klinisches Semester verbrachte. Bis zum Staatsexamen im Oktober 1966 studierte ich an der Freien Universität Berlin.

In Berlin arbeitete ich auch im ersten Jahr meiner Medizinalassistentenzeit (II. Medizinische und Chirurgische Klinik des Städtischen Krankenhauses Westend). Das zweite Jahr absolvierte ich am Städtischen Krankenhaus Bielefeld, am Allgemeinen Krankenhaus Barmbek in Hamburg und an der Universitätsklinik Ulm/Donau. Seit dem 1. 9. 1969 arbeite ich als Assistentin an der Pädiatrischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin der Universität Ulm (MHH).